EXPOSÉ

DES

TITRES ET TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

A. CHARRIN

PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 120
—
1897

EXPOSÉ

DES

TITRES ET TRAVAUX SCIENTIFIQUES

TITRES UNIVERSITAIRES

Docteur en médecine. 1885
Professeur agrégé des Facultés de médecine (premier de la promotion).

FONCTIONS DANS L'ENSEIGNEMENT

Préparateur du laboratoire de pathologie générale de la Faculté de médecine de Paris (1881-1884).
Chef dudit laboratoire de 1884 à 1896 (Enseignement dans le laboratoire).
Directeur adjoint du même laboratoire depuis 1896.
Assistant près la chaire de médecine du Collège de France.
Chargé, à la Faculté de médecine, d'un cours complémentaire de pathologie interne, en 1893, sur les maladies de l'appareil urinaire.
Chargé, à la même Faculté, en 1894, d'un cours sur les maladies infectieuses générales (Conférences de Pathologie interne).
Chargé de la suppléance de la chaire de Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, 1895-1896.

FONCTIONS HORS DE L'ENSEIGNEMENT

Externe des Hôpitaux de Lyon (1878-1879).
Externe des Hôpitaux de Paris (1880).
Interne des Hôpitaux de Paris (1881-1884).

Auditeur au Comité d'hygiène de France (1887).

Chargé de missions sanitaires et scientifiques, de 1885 à 1889, en France, en Espagne, en Italie, en particulier à propos du choléra.

Médecin des Hôpitaux de Paris depuis 1889.

Attaché à l'Institut Pasteur depuis 1885. — Chargé plus spécialement du service de la Rage (avec M. Chantemesse, sous la direction de M. le professeur Grancher).

Membre du Comité de Rédaction des *Annales d'Hygiène et de Médecine légale.*

Membre du Comité de Rédaction du *Journal de Chimie et de Pharmacie.*

Sous-Directeur des *Archives de Physiologie.*

RÉCOMPENSES SCIENTIFIQUES

Lauréat de l'École de médecine de Lyon.

Lauréat de la Faculté de médecine de Paris.

Lauréat des Hôpitaux de Paris (Externat).

Lauréat des Hôpitaux de Paris (Internat).

Lauréat de l'Académie de médecine.

Lauréat de l'Institut (Académie des Sciences).

SOCIÉTÉS SAVANTES

Membre, ancien Secrétaire et Vice-Président de la Société Anatomique.

Membre, ancien Secrétaire et Vice-Président de la Société de Biologie.

Membre de la Société d'Hygiène de Paris.

Membre de la Société Clinique de Paris.

Membre de la Société médicale des hôpitaux de Paris.

Membre de la Commission d'assainissement de la Ville de Paris.

Membre titulaire du Comité consultatif d'hygiène de France (1892).

DISTINCTIONS HONORIFIQUES DIVERSES

PRÉFACE

Les recherches que j'ai poursuivies portent sur des sujets qui présentent entre eux des différences comme aussi des analogies. Toute division est donc, pour ces raisons, forcément entachée d'imperfection; il est certain, en particulier, que les recherches, les faits classés dans l'Infection, appartiennent à *la pathologie expérimentale* ou, dans certains cas, à *la pathologie comparée*, *pathologie expérimentale*, *pathologie comparée* qui cependant, pour les besoins de l'ordre, de la clarté, forment des chapitres séparés.

Néanmoins, il est préférable de répartir mes travaux en un certain nombre de chapitres, suivant que ces travaux ont trait plus spécialement à la microbiologie, à la cellule bactérienne étudiée dans sa forme, ses fonctions, sa nutrition, ses sécrétions, ses variations, etc., — à l'étiologie, au mécanisme des causes — aux symptômes — aux lésions, aux altérations humorales, aux modifications chimiques, à la physiologie pathologique des infections — à l'immunité — aux procédés de guérison — à la pathologie interne basée sur l'expérimentation — à la médecine expérimentale — à la pathologie comparée — à la pathologie générale — à la tératologie — à la thérapeutique expérimentale — à la physiologie normale ou pathologique — à la chimie physiologique, pathologique — aux auto-intoxications, aux sécrétions internes — aux intoxications — à l'hygiène — aux études critiques.

Ces divers Titres ou Chapitres comprennent, en quelque sorte, deux parties principales. — La première, qui embrasse les six Chapitres du début, se compose, à peu près exclusivement, comme je le dis ailleurs, *de travaux réalisés à l'aide des virus*; s'adressant aux *techniques de l'expérimentation*, elle considère la maladie dans ses agents, dans ses causes secondes, dans ses phénomènes fonctionnels ou anatomiques, dans ses conséquences, dans les moyens propres à la prévenir, à la combattre, etc.; *les virus, bactéries, plus*

encore toxines, sont utilisés dans le but de réaliser les principaux symptômes, les principales lésions, les modifications les plus importantes, dans le but de *reproduire expérimentalement*, afin de les étudier plus aisément, les accidents morbides, la fièvre, les hémorragies, les accélérations cardiaques, respiratoires, les convulsions, l'albuminurie, l'entérite, les myocardites, les néphrites, les paralysies, les troubles de sécrétion du côté de la bile, des diverses glandes, etc. — Ces travaux comportent assurément quelques études spéciales visant tel ou tel microbe; toutefois, avant tout, ils *s'efforcent de mettre la bactériologie au service de la médecine, de résoudre, à l'aide de cette science, envisagée pour ainsi dire à titre de méthode, les problèmes de la pathologie expérimentale.* — La deuxième de ces parties renferme une série de recherches concernant la Clinique, la Pathologie interne, surtout *la Pathologie comparée ou expérimentale, la Tératologie, la Physiologie, la Chimie*, normales ou pathologiques, *les Auto-intoxications, les Sécrétions internes*, les Intoxications, l'Hygiène, les Études critiques, etc. — Dans cette deuxième partie, les sujets ne s'enchaînent plus, ne se suivent plus, aussi bien que dans la première; toutefois, dans l'une comme dans l'autre, on retrouve, à chaque instant, l'idée de mettre en évidence le mécanisme des phénomènes observés, *la préoccupation de la Pathogénie.* — Je tiens cette idée, cette préoccupation, ce souci de la Pathogénie, des doctrines, de l'enseignement de mon Maître, le professeur Bouchard : je me suis efforcé de les appliquer dans les leçons faites à l'Hôtel-Dieu, pendant que je faisais la suppléance de la chaire de Clinique médicale.

La première partie tend à mettre en lumière *le rôle des Bactéries*, leur importance; mais elle tend, en même temps, à placer en relief *la part de l'organisme*, la nécessité de ses réactions *dans la défense, dans la lutte* contre les germes, dans *la genèse de l'immunité*; elle tend également à dégager *l'intervention des causes secondes*, des agents physiques, du froid, du surmenage, des intoxications, des *associations microbiennes*, de ces associations devenues aujourd'hui une des questions les plus considérables de la bactériologie et dont j'ai donné une des premières études d'ensemble dès 1890, époque rapprochée en réalité, mais singulièrement éloignée, si l'on tient compte de la rapidité des progrès accomplis. — A ce point de vue, je me permettrai plus d'une fois *d'insister sur la date d'un travail*; car, pour apprécier toute sa

valeur, il convient fréquemment de se reporter aux notions admises, à l'état de la science, à l'heure de sa publication. — Aujourd'hui, par exemple, il est banal de faire naître un symptôme, une lésion, en injectant des toxines; pourtant, en 1887, 1888, 1889, etc., lorsque j'ai commencé à déterminer des paralysies, de la fièvre, des hémorragies, des entérites, des albuminuries, puis des myocardites, tout un ensemble, un tableau morbide, etc., *on n'avait pas encore obtenu de pareils résultats, du moins en se servant des produits solubles des bactéries;* on ne connaissait guère que l'expérience de Pasteur amenant la somnolence de la poule, en employant des cultures du choléra des poules débarrassées de tout élément figuré, expérience qui, en raison de la facilité avec laquelle on provoque cette somnolence en introduisant même des extraits de bouillon normal, en raison aussi de l'isolement de ce phénomène, n'a peut-être pas une valeur décisive; Pasteur lui-même remarque que cet accident n'est pas identique à ce que fait le germe. — Aujourd'hui encore, il est de notion vulgaire qu'on *crée l'immunité en faisant pénétrer*, suivant une technique déterminée, *des toxines*; c'est là, si on ajoute à cette donnée celle *des propriétés morbifiques de ces mêmes toxines*, propriétés dont nous venons de parler, *c'est là la base de la bactériologie*; c'est le premier temps de la sérothérapie, puisqu'il faut commencer par vacciner. Or, en 1887, toutes les tentatives opérées pour établir ce fait capital avaient échoué, avaient été critiquées; c'est à ce moment que j'ai fourni une démonstration bientôt confirmée de toutes parts. — Je pourrais en dire autant *des modifications du sérum* chez les êtres rendus réfractaires; en 1889, 1890, avec M. Roger, j'ai soutenu, j'ai placé en évidence ces modifications alors si discutées, actuellement si incontestées.

Dans cette première partie de mes recherches, je montre toute la valeur de l'état du terrain, de l'hérédité; je prouve que *le microbe n'est pas tout*, qu'il n'agit *qu'en troublant l'anatomie, la physiologie, la chimie de la cellule.* — Avec l'étude des *auto-intoxications*, avec celle *des sécrétions internes*, avec celle du corps thyroïde, des capsules surrénales, du foie, de l'intestin, la part de l'organisme se révèle, dans la seconde partie de nos travaux, encore plus manifeste. — Il devient dès lors évident que le *chapitre de la Bactériologie, pour grand qu'il soit, n'est qu'un chapitre du domaine* que peut revendiquer *la médecine expérimentale.*

Et, d'ailleurs, si on a le pouvoir de mettre au service des curiosités de cette *médecine expérimentale* la microbiologie, il est également possible de faire concourir à ce but, comme je l'ai fait dans la mesure de mes forces, d'autres méthodes, d'autres sciences, par exemple, les processus toxiques, l'étude du fonctionnement des viscères, des glandes, des appareils, des réactions générales ou locales, des sécrétions, l'hygiène, etc. — Il me semble que j'ai tenté de faire en même temps et de l'hygiène et *de la médecine expérimentale*, quand, au cours de mes missions, j'ai recherché comment les virus avaient pénétré, quand j'ai examiné le rôle morbifique des gaz délétères, des gaz expirés, quand je me suis occupé parallèlement, soit des questions d'égout, d'encombrement, soit des conditions toxiques expérimentales qui placent l'économie en état de réceptivité. — Il serait aisé de poursuivre ces remarques.

Contrôle des Travaux. — J'ajoute que mes travaux, chaque fois que je l'ai pu, c'est-à-dire à peu près toujours, *ont été soumis, le plus souvent avec pièces à l'appui, au contrôle des Sociétés à libre discussion.*

Le Laboratoire. — Direction des travaux. — Direction des élèves. — Avant de pénétrer dans l'exposé détaillé de mes publications, je tiens à dire que, si personnellement j'ai exécuté un certain nombre d'expériences, j'ai concouru, pour une part, *à favoriser les tentatives de quelques chercheurs.* — Cette affirmation ne surprendra pas, si je rappelle que *depuis seize années je n'ai pas quitté le laboratoire*; simple élève d'abord, j'ai pu, tout en suivant les échelons de la hiérarchie, être assez heureux pour guider, parfois inspirer différentes publications : je serai amené à parler de plusieurs d'entre elles. — En dehors du *laboratoire de pathologie générale*, du *laboratoire de médecine du Collège de France*, de *l'Institut Pasteur*, laboratoires où j'ai passé de longues heures, en dehors des cours, des leçons, des Conférences que j'ai pu professer, en 1895-1896, j'ai eu à ma disposition *le laboratoire de la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu*; c'est dans ce laboratoire, comme dans le service, que M. Haïdar a étudié *l'influence de la minéralisation de l'économie sur l'évolution des maladies*, que M. Delétang s'est occupé des *actions trophiques que les séreuses exercent sur les viscères enveloppés*, que M. Guillemonat a mesuré *les variations du fer dans le foie ou la rate*, que M. Meyer a établi *un parallèle à la fois physiologique et chimique entre les divers sérums*, que M. Bonniot a examiné *les*

changements provoqués dans la nutrition par les courants de haute fréquence, etc. — MM. Gley, Camus, Lapicque, Auscher, etc., se sont occupés *des vasomoteurs lymphatiques*, *de la rubigine*, etc. — Je pourrais ajouter à cette liste une série de recherches, dont plusieurs ont fait l'objet de thèses inaugurales, de mémoires écrits dans le laboratoire de pathologie générale, avec l'autorisation du professeur Bouchard et sous ma direction, par MM. Cassin, de Nittis, Ostrowsky, Martel, de Przedniewicz, etc., sur les *fonctions de protection de la muqueuse intestinale*, sur le rôle *des réactions nerveuses dans la défense de l'organisme*, sur le *mécanisme des oïdo-mycoses*, sur les *attributs du thymus*, sur les *troubles nutritifs héréditaires*, sur la *symétrie des lésions de l'infection*, sur l'*action morbifique des acides*, etc., etc.

Je puis donc revendiquer, dans quelque mesure, une certaine expérience dans la direction des élèves, des chercheurs, qui s'intéressent aux choses du laboratoire.

Je puis peut-être également me permettre de faire remarquer que j'ai vu se généraliser promptement plusieurs des procédés que j'ai suivis, en particulier l'utilisation des produits solubles, employés comme substances vaccinantes ou morbifiques, etc.

CHAPITRE I

MICROBIOLOGIE GÉNÉRALE — FORME — FONCTIONS VARIATIONS D'UNE CELLULE

Objet d'une partie des études.
Les avantages du bacille pyocyanogène en expérimentation.

1. — Une partie des travaux que j'ai pu faire a eu pour objet les questions de bactériologie, plus particulièrement les questions générales, celles qui portent sur les variations de forme ou de fonctions, sur le mécanisme de la maladie, de la guérison, sur la pathogénie de l'immunité, etc. — *Mes premières recherches de cet ordre remontent à une époque où les idées microbiennes étaient peu en faveur dans le monde médical. — Si on veut bien compulser les dates, on verra que cette affirmation, surprenante au premier abord, a pour elle l'éloquence des faits : en pareille matière, une période de quinze ans environ constitue, étant donnée la rapidité de l'évolution des idées, un laps de temps considérable.*

J'ai choisi, pour poursuivre une partie de mes études, le bacille pyocyanogène, parce que ce bacille m'a paru réunir les conditions requises pour faciliter des recherches, *pour assurer la sécurité des expériences.*

Ce microbe se cultive aisément dans les milieux habituellement employés, dans le bouillon, sur l'agar, sur la gélatine, etc. — Il fabrique, d'une part, *des substances vaccinantes*, d'autre part, *des principes morbifiques*. — De plus, son inoculation provoque, soit chez l'homme, ainsi que le prouve l'observation, soit chez les animaux, comme l'établit l'expérimentation, une série de désordres *tant anatomiques que physiologiques*.

Il est donc possible, grâce à ces propriétés pathogènes, de faire naître une maladie, en introduisant, dans l'économie, une dose déterminée des cultures vivantes de ce bacille, c'est-à-dire ce bacille lui-même.

Il est également permis, en remplaçant ce bacille par ses sécrétions, de

fixer la part qui revient à ces sécrétions dans la genèse des perturbations morbides; or, ce qui est vrai de ce bacille est vrai des autres; il ne s'agit pas (les travaux venus après l'ont prouvé) *d'un cas particulier, spécial.*

D'un autre côté, une fraction de ces produits étant capable d'accroître la résistance du terrain, on est en possession d'un moyen propre à nous renseigner sur *le rôle des matières d'origine bactérienne dans le mécanisme de l'apparition de l'état réfractaire.* — Ce germe en mains, on peut créer ce qu'on a appelé *une maladie d'étude*[1].

On a quelquefois critiqué le choix de ce bacille comme moyen, comme instrument, comme objet d'étude. — Il est aisé de répondre que *le premier souci du chercheur est d'éviter l'erreur*; dans le cas particulier, il faut pouvoir être assuré qu'on est constamment en présence d'un germe déterminé. — La tâche n'est pas toujours facile ; les hésitations que souléve le diagnostic du bacille de Löffler, les discussions sans fin relatives aux parentés du bacille d'Eberth et du côlon, etc., le prouvent; la forme, l'aspect des cultures. l'action pathogène, etc., tout se modifie, tout varie; le bacille pyocyanique n'échappe pas à ces variations, mais, plus que tout autre, il a des réactions nettes, absolument propres; il fabrique un corps qui cristallise commodément : *il y a là un criterium absolu qu'on ne retrouve avec ces facilités, cette simplicité, pour aucun autre agent.*

Le seul reproche qu'on puisse lui adresser, c'est de ne pas tenir une place considérable dans la pathologie humaine, si, toutefois, pour le laboratoire, ce reproche a une grande valeur, si toutefois même il est complètement mérité.

Le plus souvent ce bacille se développe sur les plaies donnant à la suppuration un caractère spécial, une teinte bleuâtre, verdâtre. Cependant, surtout depuis ces dernières années, il est établi qu'il peut engendrer, de préférence chez les enfants, *mais aussi chez les adultes, une affection s'accompagnant de fièvre, d'albuminurie, de troubles intestinaux, d'hémorragies*, etc., de phénomènes analogues à ceux que détermine, chez l'animal, son inoculation. —

1. A l'aide de ce virus, j'ai pu aborder des recherches relatives à l'histoire naturelle des bactéries, à la pathogénie des causes morbides, au mécanisme de la maladie, des symptômes, des lésions, à celui de l'immunité, de la guérison, de la mort, etc. — Ce sont ces recherches qui constituent une œuvre d'ensemble, que je rappelle en grande partie dans les six premiers chapitres. — Dans les chapitres suivants, on retrouve encore l'indication de travaux ayant trait à ce virus; toutefois, ils sont mélangés à beaucoup d'autres sujets.

Trois thèses ont été soutenues sur ce sujet en Allemagne; deux en France, sans parler des mémoires danois, italiens, américains, russes. Et, d'ailleurs, ce qui est vrai pour ce bacille (produits morbifiques, produits vaccinants, etc.) est vrai, en général, nous l'avons dit, pour les agents pathogènes usuels; il concourt donc et aux progrès de la médecine expérimentale et à ceux de la médecine d'observation.

Dans une série de cas, on a trouvé ce germe à l'exclusion de tout autre; son pouvoir pathogène, pour l'espèce humaine, n'est donc pas niable. — Plus fréquemment on le rencontre associé à d'autres parasites, créant une infection secondaire.

Il est même certain *que sa présence chez nous, dans notre organisme, est moins rare qu'on ne le suppose*, car, dans certaines circonstances, il perd ses attributs chromogènes; il ne sécrète plus de pigment; il passe, dès lors, facilement inaperçu; on ne songe pas à lui; on le méconnaît.

En revanche, *on ne peut le laisser échapper, lorsqu'il possède ces attributs.* — Placé dans un bouillon de culture, il fait apparaître, dès la quarante-huitième heure, une teinte d'un vert bleuâtre. — Si on agite ce liquide de culture avec le chloroforme, ce chloroforme se charge d'une matière franchement bleue; l'eau acidulée s'en empare; elle devient rosée; les alcalis de nouveau font virer ce liquide au bleu. A ce moment, le chloroforme reprend ce pigment; en évaporant, on obtient des aiguilles colorées; la pyocyanine est là, à l'état de sel, de sulfate, de chlorhydrate, suivant que l'eau a été acidulée à l'aide de SO^3HO ou de HCl.

Il existe un nombre considérable de réactions; celles que nous venons d'indiquer, très simples, à la portée de tous, suffisent pour ne pas se tromper. *En présence de ces réactions, on peut affirmer hardiment à quel microbe on a affaire : il est impossible de se tromper.*

Cette sécurité absolue dans la détermination a été, nous l'avons remarqué, une des raisons décisives de notre choix. — Éviter toute erreur demeure la préoccupation dominante du chercheur.

Les autres caractères, nous le rappelons, la forme, la virulence, les sécrétions, l'action sur l'animal, tout varie! Bien des fois on a dû confondre des germes différents ou décrire sous des noms distincts le même microbe présentant quelques variétés.

On pourra objecter qu'il existe d'autres bactéries chromogènes. — Je répondrai que, si ces bactéries sont nombreuses, aucune ne produit un pigment donnant des réactions aussi simples, aussi nettes, aussi commodes, aussi sûres. J'ai établi des comparaisons; j'ai demandé des renseignements; je n'ai pu réussir à déceler un microbe offrant un sujet d'études plus facile, comportant autant de garanties.

2. — Microbes de la gangrène gazeuse. (Polymorphisme), *Soc. Anat.*, 30 mai 1884.

L'étude du microbe lui-même, de ses fonctions, de sa nutrition a bientôt fixé notre attention.

Le polymorphisme est une des questions qui, dès le début de nos recherches, nous ont préoccupé; nous l'avons abordé soit à cause de son intérêt théorique, soit à cause de sa portée pratique.

Dès 1884 (*époque relativement éloignée quand il s'agit de ces données*), nous avons montré, pièces en main, *que cette bactérie apparaît plus ou moins allongée* suivant qu'on la colore, qu'on la fixe, dans les muscles, dans la sérosité du péritoine, dans l'œdème du tissu cellulaire, à la surface du foie. — C'était ébaucher la question, reprise plus tard avec le professeur Guignard, pour lui assigner ses limites définitives.

L'intérêt de cette première note réside dans ce fait, *à savoir que ces formes diverses ont été observées dans des régions distinctes d'un unique organisme.*

M. Arloing, pour l'infection purulente, a enregistré des données analogues.

Il importait de préciser dans quelle mesure se réalise ce polymorphisme, d'asseoir ces notions sur des bases solides : aussi, de nouveau, avons-nous abordé le problème.

3. — Sur les Variations morphologiques des microbes (*Démonstration du polymorphisme*[1]). *Acad. Sc.*, 12 décembre 1887, en collaboration avec le professeur Guignard, de l'Institut.

Ce travail montre dans quelles limites peut se mouvoir *le polymorphisme;* il met en évidence les modifications considérables qu'un changement de

1. Souvent, nous avons fait aux titres des paragraphes quelques additions explicatives fréquemment entre parenthèse. — Ces premières Notes ne sont pas les plus anciennes.

milieu impose à la forme. — On voit le même microbe, en cultures pures, se présenter sous l'aspect d'un bâtonnet court, d'un bactérium, d'un bacille plus allongé, d'un filament, d'un spirille, d'un élément ovoïde, sphérique. — — Ces données, au point de vue pratique, *permettent d'éviter des erreurs*, en établissant qu'il ne suffit pas d'une différence de morphologie pour créer une espèce nouvelle; *au point de vue doctrinal, elles confinent au grand problème du transformisme.*

Les recherches de Wasserzug, de Metchnikoff, d'Arloing, etc., ont confirmé ces résultats aujourd'hui admis par tous. — *Nos figures sont même reproduites*

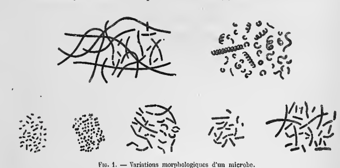


Fig. 1. — Variations morphologiques d'un microbe.

dans une série d'ouvrages de bactériologie : il est permis de dire qu'elles sont devenues classiques.

Or, avant ce travail, on ne connaissait guère que celui de Zopf; mais, cet auteur a fait usage, à titre de milieu, de l'eau non stérilisée de la Sprée. Dans ces conditions, en raison de l'impureté de cette eau, on peut prendre, pour des formes multiples d'un unique germe, des germes réellement différents, des espèces séparées.

Assurément, pour d'autres catégories d'êtres vivants, des travaux de cet ordre existaient, en particulier celui de Ray-Lankester sur un être inférieur, Monas Okenii; toutefois, ces travaux ne portaient pas sur les bactéries elles-mêmes.

Après avoir étudié les variations de forme, nous avons envisagé celles des

fonctions, d'autant plus que l'une de ces fonctions, la virulence, oscille d'un moment à l'autre.

4. — Des modifications qu'on peut provoquer dans les fonctions d'un microbe chromogène (*Variations propres à expliquer, pour une part, les oscillations de l'intensité d'une maladie*). *Soc. Biol.*, 29 octobre 1887, avec M. Roger.

Cette note prouve que l'on *peut supprimer successivement les fonctions de sécrétion, de pullulation, de vie*. — Un microbe cesse de fabriquer telle substance, un pigment, par exemple, choix qui rend facile la démonstration, sans que, pour cela, sa multiplication soit compromise; cette multiplication elle-même pourra s'arrêter, la bactérie vivant toujours. — Il y a là les *premières tentatives faites pour disséquer, pour analyser la vie, le fonctionnement d'un microbe*, dissection, analyse, intéressantes soit au point de vue général, soit au point de vue médical. — Ces expériences, mille fois confirmées, prouvent qu'on peut *agir utilement même quand on ne parvient pas à tuer* un germe; on *intervient efficacement du moment où on diminue ses sécrétions;* elles font également saisir (les bactéries étant nuisibles par leurs toxines) comment nous *pouvons, sans dommage appréciable, porter des parasites à la surface de nos muqueuses, si ces parasites ne fabriquent pas leurs poisons spéciaux.*

Ces oscillations font comprendre les fluctuations de la virulence, principe capital, d'autant plus que cette virulence est liée à l'activité sécrétoire. — Après M. Bouchard, qui a mis en évidence ces données devant l'Académie des Sciences, nous avons étudié le problème à l'aide d'un bacille générateur d'un vert fluorescent, puis à l'aide du bacille pyocyanique. — Avec M. Guignard, nous avons relevé des preuves de cet ordre, en rapport avec les changements d'aspect.

Ces oscillations sécrétoires se révèlent dans un très grand nombre de conditions, sous l'influence des antiseptiques, du froid, de la chaleur, de la pression, de la lumière, du défaut d'air, de la trop grande abondance de l'oxygène, de l'âge des cultures, de la composition du bouillon, etc., etc. — Ces résultats permettent de comprendre l'excessive mobilité de la virulence.

Nous avons poursuivi cette question (voir surtout paragr. 5; 6; 7; 8; 9; 15),

en portant notre attention sur les toxines elles-mêmes, sur les substances qui causent les accidents : c'était, en somme, serrer de plus près le débat.

5. — Abolition persistante de la fonction chromogène d'un microbe. *Soc. Biol.*, 25 juin 1892.

J'ai pu, avec M. Phisalix, *supprimer, à l'aide de la chaleur, la fonction chromogène* du bacille pyocyanogène.

S'il est facile de la faire disparaître durant un temps peu prolongé, il est difficile, au contraire, de réaliser pour longtemps cette disparition ; nous avons cependant réussi à l'obtenir.

Au point de vue du *transformisme*, ce résultat ne laisse pas que d'être intéressant.

6 ; 7. — Action des microbes pathogènes sur la cellule végétale. — Conditions de l'action du bacille pyocyanogène sur la levure de bière (actions réciproques de deux cellules). *Soc. Biol.*, 14 janvier 1893.

Les propriétés des ferments figurés sont multiples. — Nous savons que le bacille pyocyanogène est pathogène ; nous savons qu'il est chromogène ; de nouvelles recherches nous ont appris, au professeur d'Arsonval et à moi, que *ce bacille influence*, dans des conditions toutes spéciales, *la fermentation de la levure de bière* : il y a inhibition.

Il nous a, dès lors, paru intéressant de rechercher les liens qui peuvent exister entre ces différentes fonctions, *d'autant plus que, dans l'économie, les actions réciproques de deux ou plusieurs cellules s'observent à chaque instant.*

8. — Relations entre les fonctions pathogène, chromogène, antifermentative du bacille pyocyanique. *Soc. Biol.*, 4 mars 1893.

Dans une série d'expériences, j'ai établi, avec M. le prof. d'Arsonval, que ces fonctions ne sont pas absolument parallèles.

Si le pouvoir antifermentatif est parfois en relation avec les qualités chromogènes, la virulence est sans rapport constant avec la faculté d'engendrer des pigments.

Je ne crois pas que l'on ait, auparavant, établi une *analyse aussi détaillée des fonctions d'un microbe déterminé.* — Ces données ont leur importance, car il est bon de savoir si, l'un des caractères étant connu, on peut, oui ou non, en déduire les autres.

On a, dans ces recherches, qui sont, à cet égard, parmi les plus anciennes, une démonstration *des influences réciproques de deux cellules parasitaires distinctes, éloignées l'une de l'autre dans l'échelle des êtres vivants.* — *Grâce à d'autres travaux, nous avons réalisé la même démonstration pour deux bactéries proprement dites; ces recherches éclairent la grande question des associations parasitaires.*

9. — **Recherches chimiques sur les sécrétions microbiennes. — Transformation, élimination de la matière organique par le bacille pyocyanique dans un milieu de culture déterminé.** *Acad. Sc.*, 6 avril 1891.

10. — **(Nouvelles recherches chimiques.) — Recherches chimiques et physiologiques sur les sécrétions microbiennes. — Transformation et élimination de la matière par le bacille pyocyanique.** (Propriétés multiples des toxines.) *Acad. Sc.*, 19 mai 1891, en collaboration avec M. le prof. ARNAUD, du Muséum.

Ces notes montrent *comment une bactérie utilise la matière, fait capital, puisque cette matière est souvent celle de nos tissus*; elles font connaître la multiplicité des sécrétions, les unes vulgaires, les autres spécifiques. Or, les éléments spécifiques changent de poids suivant le milieu. Ici ce n'est plus, comme dans le travail précédent, « des modifications qu'on peut provoquer dans les fonctions d'un microbe chromogène » (Soc. Biol., 29 octobre 1887), un pigment peu toxique qui apparaît ou disparaît, ce sont des corps générateurs de symptômes morbides, de lésions organiques, dont les fluctuations sont enregistrées mécaniquement; *c'est la virulence pesée, et pesée à la balance de précision*; cette balance indique que, *suivant les milieux de culture, ces corps morbifiques augmentent ou diminuent.*

Ce que l'expérimentateur apprend par l'inoculation, *nous l'avons mis en évidence par la chimie, par cette pesée à la balance de précision.* — Les oscillations des toxines ont été appréciées par celles de l'azote qui entre dans leur composition.

Le plus souvent, les suppressions de fonction sont passagères; on réussit parfois à les rendre durables.

Parmi les fonctions des microbes, celle de la nutrition a fait de notre part l'objet de longues recherches.

Dans plusieurs notes, nous avons rapporté quelques-unes de ces recherches poursuivies, pendant deux ans, par M. le prof. Arnaud et moi.

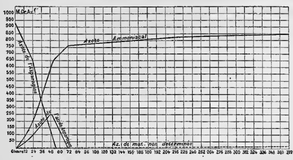


Fig. 2. — Courbes de l'azote dans une culture en évolution.

Nous avons étudié, non plus seulement les *produits spécifiques*, mais encore les *produits ordinaires* de la vie d'un microbe pathogène; nous avons montré comment vivait ce microbe. — Il consomme de *l'oxygène*, fabrique de l'*acide carbonique*, des *composés ammoniacaux*; puis, en dehors de ces *corps ordinaires*, engendrés en *grande abondance*, il en sécrète d'autres que l'expérience nous a prouvé être doués *d'activités physiologiques multiples*; ces corps sont relativement en *petite quantité*. — Les uns sont *solubles*, les autres *insolubles* dans l'alcool; il existe une *diastase*, dont nous avons mis en évidence l'existence; cette *diastase* est *fixée sur le protoplasma* des microbes; aussi convient-il de ne pas conclure trop vite, en accordant à ce protoplasma ce qui pourrait bien appartenir à la diastase; l'expérience de Wurtz sur l'adhérence intime, prolongée, de la papaïne et de la fibrine commande des réserves.

Nous pensons être des premiers à avoir fourni, *à propos d'un bacille nettement pathogène, une étude chimique aussi complète, comportant plusieurs points nou-*

veaux à l'époque de ce travail, en particulier cette adhérence d'une diastase [1].

Dans aucun traité de bactériologie on ne rencontre des renseignements aussi minutieux sur les *transformations de la matière par un parasite pathogène*, surtout sur les transformations vulgaires. Et, cependant, ces notions sont importantes, puisque, en dehors de toute curiosité théorique, *il est bon de savoir ce que font des substances mises à leur disposition des êtres appelés à se servir de notre propre organisme*. — Voilà pourquoi nous donnons quelque extension à ce côté de la question. — Quand un germe puise son azote, son oxygène à l'extérieur, nos tissus s'intéressent peu à cette nutrition. — Il en va tout autrement, *lorsque ces germes empruntent ces éléments à nos humeurs* : la désorganisation, les détériorations, la concurrence vitale en sont la conséquence.

Quantités respectives des substances élaborées aux dépens de la matière azotée.

		Pour 100
Azote contenu dans les 5 gr. d'asparagine de 1 litre de culture [2]	0 gr., 935	
Azote éliminé à l'état d'ammoniaque par hydratation de l'asparagine sous l'influence de la diastase pyocyanique	0 gr., 4665	50,0
Azote éliminé à l'état d'ammoniaque par l'action vitale proprement dite du bacille sur l'acide aspartique, formé par la diastase	0 gr., 3835	41,1
Azote retrouvé dans le protoplasma des bacilles (le poids de ceux-ci étant de 0 gr., 410)	0 gr., 0435	4,66
Azote entré dans les combinaisons organiques non encore déterminées	0 gr., 0385	4,04
Azote de la pyocyanine. Perte	0 gr., 0005	
	0 gr., 935	

Ajoutons que *le bacille dédouble l'asparagine par hydratation au moyen de la diastase dont nous avons parlé*. — En effet, si le liquide de culture filtré à la bougie n'a presque pas d'action sur l'asparagine *in vitro*, les bacilles recueillis sur cette bougie, lavés, délayés dans une solution d'asparagine contenant du

1. On ne connaissait les diastases des germes pathogènes, à ce moment, que depuis le travail d'Arloing, suivi de celui de Roux et Yersin.

2. Il est clair que, pour savoir exactement où l'on va, il faut, dans ce cas, savoir d'où l'on part; dès lors, il est de nécessité absolue de connaître la composition exacte du bouillon.

Notre cellule, comme la cellule bactérienne, consomme de l'oxygène, émet de l'acide carbonique, de l'urée (composés ammoniacaux pour le bacille); de plus, toujours comme le bacille, elle sécrète des doses minimes de leucomaïnes que l'alcool dissout, de diastases que l'alcool précipite, etc. — Le bacille vit à la façon d'un animal; se reproduit à la manière d'un végétal.

chloroforme, privée de toute action vitale, dédoublent celle-ci suivant l'équation connue :

$$CO.AzH^{2} - CH\,AzH^{2} - CH^{2} - CO^{2}H + H^{2}O = CO^{2}AzH^{4} - CH.AzH^{2} - CH^{2} - CO^{2}H.$$

On s'explique facilement pourquoi cette diastase reste fixée en majeure partie sur le protoplasma microbien plutôt que de passer dans le liquide filtré,

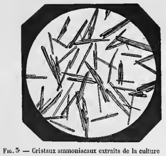


Fig. 3 — Cristaux ammoniacaux extraits de la culture qui a fourni ceux de la figure 4.



Fig. 4. — Cristaux de pyocyanine fabriqués par le bacille pyocyanique.

grâce à ces belles expériences de Wurtz relatives à la fixation de la papaïne sur la fibrine. — *Cette adhérence des principes actifs, nettement démontrée par nos recherches, est assez suggestive; elle conduit à penser que si un bacille rencontre une diastase, cette diastase pourra se fixer sur lui; dès lors, il deviendra pathogène, puisque ces bacilles agissent par ces éléments diastasiques; la contamination indélébile d'un germe par un composé toxique spécifique : telle pourrait être, en dehors des variations du terrain, une des conditions rendant un microbe pathogène, si ce composé passait sur les descendants.* — Avec M. Gley, j'ai prouvé que la fraction de toxines insoluble dans l'alcool, seule, change le pouvoir excito-moteur de la moelle, tandis que cette fraction, comme celle qui est soluble, influence le cœur; *il existe donc là des principes à actions physiologiques variées, dérivés d'un même agent, notion aujourd'hui acceptée mais discutée à l'époque de ces travaux, notion qui permet de comprendre la multiplicité des troubles morbides.*

La séparation *en trois extraits*, les *propriétés distinctes de ces trois extraits*,

prouvent la *pluralité des sécrétions microbiennes.* — Il y a mieux et plus. — De *la même culture du même microbe* nous retirons *deux corps différents*, non pas deux corps mal définis, mais *deux corps cristallisés*; la figure 4, qui représente des cristaux pyocyaniques, la figure 3 qui montre des cristaux ammoniacaux, fournissent par leur simple aspect *une solution irréprochable, inattaquable d'un problème alors en litige.* Ce ne sont pas là, assurément, les éléments les plus intéressants; mais, au point de vue du principe, la chose importe peu.

L'extrait volatil actionne les *vaso-moteurs.* — Il ne s'agit pas ici d'hypothèse; il s'agit de phénomènes qui, grâce aux appareils, s'inscrivent, et ne s'inscrivent que s'ils ont lieu; *ce n'est pas une théorie, c'est un fait qui s'impose.*

Le second extrait cause surtout de la *fièvre*, de la *diarrhée*, etc.; il abaisse la résistance. *La chaleur diminue sa toxicité*[1]. — *Le troisième extrait* (*alcoolique*) a des qualités communes aux deux autres; il influence davantage *le système nerveux; il vaccine mal*, moins aisément que les premiers.

Aujourd'hui, on admet couramment qu'un germe peut engendrer des corps multiples, à attributs variant avec l'état du germe, avec leur pureté, etc.; Phisalix a parachevé cette démonstration. — *Nous avons, dès l'origine, soutenu cette idée et contribué à l'établir.*

Ces analyses montrent, dès ce moment, que la cellule bactérienne, comme la cellule de notre organisme, fabrique surtout des produits ordinaires; nous fournissons beaucoup d'urée, relativement des proportions infimes de matières extractives, de leucomaïnes.

11. — **Sécrétions microbiennes, à propos de la Note de M. Guinochet** (Production d'éléments protéiques dans un milieu initialement dépourvu d'albuminoïdes). *Soc. Biol.*, 4 juin 1892[2].

Les proportions de ces corps oscillent suivant les milieux, suivant l'alimentation; il se passe là ce qui se passe pour les bactéries, d'après nos recherches.

1. Cette propriété de la chaleur, découverte par Gamaleïa, par nous, a une grande importance (Voir *Acad. Sc.*, 24 mars 1890, Remarq. de M. Bouchard et Note Gamaleïa); elle permet d'annuler les effets nuisibles, en conservant les utiles; c'est ce qu'a réalisé, dans la suite, Carl Fränkel.

2. Cette note constitue une réponse à un intéressant travail de Guinochet (*Soc. Biol.*, 28 mai 1892), qui s'est servi de l'urine, à titre de milieu initial; or, si on peut discuter l'existence d'éléments albuminoïdes dans cette urine, on ne saurait le faire pour notre liquide, qui, *sous le nom de liquide Arnaud-Charrin, est devenu classique.*

Nous avons prouvé que, dans un milieu composé par nous, milieu ne renfermant au préalable aucune molécule albuminoïde, ce bacille est apte à créer des composés protéiques, attendu que, dès 1890, nous avons mis en évidence l'existence *d'un principe diastasique,* non par des considérations théoriques, mais en réalisant la transformation de l'asparagine, en la dédoublant, c'est-à-dire en apportant une preuve directe, manifeste.

PO^4KH^2 — 0,100.	$Mg\,SO^4 + 7\,Aq$ — 0,050.
$PO^4Na^2H + 12\,Aq$ — 0,100.	Asparagine cristallisée 5 gr.
CO^3KH — 0,134.	
$Ca\,Cl^2$ — 0,050.	

Eau q. s. pour 1 litre.

Ces questions fondamentales, reprises plus tard de divers côtés, ont reçu *une solution conforme à ce que nous avions avancé.* — On sait toute l'importance qu'on attache à bon droit à cette notion de la genèse de diastases par les microbes ; je ne crois pas qu'on ait fourni une preuve plus décisive (dédoublement de l'asparagine) que la nôtre, surtout à l'époque de nos recherches. — On saisit, en outre, toute l'importance de cette autre notion : *fabrication de substances albuminoïdes dans un milieu où l'albumine fait défaut.*

La composition des milieux influence l'évolution des germes; c'est ce que nous venons de voir. — C'est ce que démontre encore plus nettement la note suivante.

12. — **Les fonctions du bacille pyocyanogène en fonction des qualités nutritives des milieux.** *Soc. Biol.*, 23 décembre 1893.

On cultive le bacille pyocyanogène dans des milieux contenant les premiers des peptones, les seconds du sucre, du glycogène, les troisièmes de l'urée, les quatrièmes de l'acide lactique, etc.

On reconnaît que la culture, très *abondante* dans le bouillon *peptonisé,* offre une végétation *médiocre* dans celui qui renferme du *glycose,* du glycogène, *plus médiocre* dans celui qui contient de *l'urée,* presque *nulle* là où se trouvent des *acides.*

Ces faits, étudiés en partie avec M. Dissard, sont intéressants, d'autant plus que, dans nos tissus, on rencontre ces corps, dans le foie, dans les muscles,

par exemple. Or, je l'ai reconnu, avec M. Duclert, c'est dans ces muscles que ce bacille se développe le plus péniblement. — *Ces expériences font comprendre pourquoi dans tel viscère un germe donné évolue, tandis qu'il n'évolue pas dans tel autre; elles expliquent pourquoi l'organisme, étant formé d'une série de milieux juxtaposés, une affection se développera ou non, suivant que le germe pénétrera par tel ou tel tissu.* (*Path. génér.* de M. Bouchard, tome II, chap. III, VI et paragr. 43.)

Nous avons appliqué ces méthodes de recherches à d'autres parasites, en particulier à l'Oospora Guignardi.

13; 14. — Oospora Guignardi. — Pourquoi ce parasite est peu pathogène (Raisons de ce défaut d'action). *Congrès de Rome*, avril 1894, avec le prof. Bouchard.

Ce parasite existe dans l'air, dans nos bronches. — Il ne détermine, en général, aucun désordre appréciable, à moins qu'on ne fasse pénétrer des cultures ou très anciennes, ou très abondantes.

Cultivé, comme le bacille du pus bleu, dans différents milieux, il préfère, à l'inverse de ce bacille, les bouillons sucrés, les hydrates de carbone, aux albuminoïdes; or, chez l'homme, les premiers sont moins abondants que les seconds.

A ne considérer que le *point de vue alimentaire, ce parasite* trouve, dans l'économie humaine, des *conditions d'infériorité* vis-à-vis des bactéries.

Nous avons établi, d'autre part, *que la lenteur de sa pullulation, plus encore de ses sécrétions, que son peu de résistance aux agents physiques ou chimiques d'atténuation, constituent, pour cet oospora, d'autres conditions d'infériorité.*

Il existe tout autour de nous, sur nos surfaces, *une foule de parasites*, même en dehors de ceux qui sont de l'ordre des bactéries; il est bon de les connaître tous; il est bon également de savoir *pourquoi ils ne nous envahissent pas à chaque instant, pourquoi ils sont moins redoutables que ces bactéries*; il est bon de rechercher, afin de pouvoir y recourir au besoin, les conditions de leur atténuation, comme celles de notre défense. — En poursuivant nos recherches sur *l'oïdo-mycose*, nous avons de plus en plus mis en lumière *le rôle chaque jour croissant de ces parasites autres que les bactéries.*

15. — Action des toxines sur un microbe (Action des sécrétions cellulaires sur la vie des cellules). *Soc. Biol.*, 18 juillet 1891, en collaboration avec M. le professeur Guignard.

Dans les milieux où pullulent les bactéries, des toxines apparaissent : il n'était pas sans intérêt de rechercher *leurs effets sur le développement de ces bactéries*.

Nos travaux prouvent que, dans le nombre *des sécrétions d'un microbe*, il en est qui sont *défavorables au fonctionnement de ce microbe* générateur *comme à celui de microbes différents*, dans notre cas, à la bactéridie.

De même, *nos propres cellules sont incommodées par leurs humeurs*, comme dans l'urémie, *ou par celle des autres organismes*; les accidents de la transfusion, ceux qui suivent des injections de sérum d'un autre animal, etc., le démontrent. (*Travaux du prof. Hayem.*)

Ces recherches font comprendre, dans une certaine mesure, par quels moyens, au moins in vitro, *un bacille*, ici le bacille pyocyanique, *triomphe d'un microbe*, de la bactéridie, triomphe qui peut s'opérer dans le corps de l'animal, suivant la découverte si souvent confirmée du professeur Bouchard. — *Leur portée va plus loin.* — *Elles expliquent, pour une part, pourquoi prend fin l'évolution d'une bactérie*; les toxines empêchantes interviennent, inhibent cette évolution.

16. — Atténuation de la bactéridie par des principes microbiens. — Origine de ces principes. *Soc. Biol.*, 11 mars 1893, avec M. Courmont.

Nous venons de voir que *certaines toxines affaiblissent les germes*, alors que d'autres favorisent leur action. — Dans ce paragraphe 16, nous établissons que le *sang des sujets infectés, que leur sérum, en font autant.* — Nous montrons que ce résultat est dû, en partie, *à l'existence, dans cette humeur, de toxines sécrétées par le microbe inoculé.*

En somme, cette expérience réalisée dans l'animal et non in vitro *éclaire d'un jour singulier la grande question des associations microbiennes.*

RÉSUMÉ

Ce chapitre, on le voit, fait connaître toute une série de *notions relatives à la forme, aux fonctions, aux sécrétions, à la nutrition, aux atténuations, aux modifications, etc., que peut offrir un microbe*, une cellule ; ces notions *ont trait à la biologie, à l'histoire naturelle de ce microbe, à l'étude expérimentale* d'une cellule prise en particulier.

CHAPITRE II

BACTÉRIOLOGIE GÉNÉRALE

Étiologie de l'infection. — Pathogénie des causes.

(Pathologie expérimentale ayant pour but d'établir la genèse des conditions, des modifications aptes à rendre l'économie favorable au développement des bactéries.)

Le microbe étudié en lui-même, une fois connu, peut être mis en contact avec l'organisme.

S'il est ou très virulent ou très abondant, il triomphera. — A l'aide du virus pyocyanique, le professeur Bouchard a mis en évidence l'influence des doses, non plus seulement, comme on l'avait fait, au point de vue de la production du mal, mais encore au point de vue de la genèse de chacun des symptômes pris en particulier.

Ordinairement, les agents pathogènes ne parviennent à réaliser la maladie que dans des organismes débilités, dans ceux qui ont subi l'influence de causes secondes variées.

On avait pu croire, au début des études de bactériologie, que ces causes étaient inutiles, qu'elles constituaient des notions vieillies, usées : il n'en est rien. (Voir les *Leçons* du prof. Jaccoud.)

Je crois avoir contribué à placer les choses au point, à restaurer l'ancienne tradition, à empêcher toute exagération, à éviter des erreurs. — Aujourd'hui, on commence à admettre ces données, on commence à reconnaître que le microbe habituellement n'est pas tout.

Il me sera permis de remarquer que mes premiers travaux de bactériologie datent de 1882; *or, à ce moment, dans les milieux médicaux, ces idées étaient peu en faveur. — Plus tard on les a acceptées avec enthousiasme; on n'a plus vu que le microbe. — Il m'est également permis de dire que je me suis trouvé alors parmi ceux qui, les premiers, ont réclamé en faveur du terrain, du rôle des*

causes secondes, de la pathologie cellulaire, de l'histologie, de l'anatomie, de la chimie biologique, de la physiologie.

17. — **Influence de la fatigue sur le développement des maladies microbiennes. — Étude expérimentale du surmenage....** *Soc. Biol.*, 18 janvier 1890 et *Arch. Phys.*, 1890, avec M. Roger.

Les rats sont assez réfractaires au charbon symptomatique. — J'ai réussi à leur inoculer ce virus en les obligeant à parcourir de longues distances, à marcher en suivant la circonférence d'une roue mise en mouvement par un moteur, *à se surmener.*

Dans ces conditions, l'*alcalinité des humeurs fléchit; les activités phagocytaires diminuent.* (Voir *Path. génér.* de M. Bouchard, tome II, chap. III.)

On a, dans ces constatations, une des explications propres à faire comprendre *le rôle joué par le surmenage dans l'éclosion des maladies.*

La mise en jeu de cette cause m'a également permis de rendre virulentes des bactéridies charbonneuses très atténuées, qui, chez des sujets sains, ne provoquaient aucun désordre.

Il est peu d'expériences qui aient reçu autant de confirmations que ces expériences sur le surmenage; il est même permis de les expliquer par ces deux faits : *en premier lieu, ce surmenage diminue l'alcalinité des plasmas; en second lieu, cette diminution d'alcalinité fait fléchir l'état bactéricide.*

18. — **Influence du froid, de divers agents, sur l'infection.** *Maladie pyocyanique*, 1889; *Traité Méd.* Charcot-Bouchard, vol. I, chap. III, et *Traité Patholog. Génér.* de M. Bouchard, vol. II, chap. III, VI.

Je suis arrivé *expérimentalement* à des résultats analogues à ceux que donne le surmenage *en refroidissant des animaux*, en leur faisant respirer des *vapeurs nocives*, en les *intoxiquant*, soit avec des *poisons venus de l'extérieur*, comme l'alcool, les sels de mercure, soit avec des *substances qui peuvent être engendrées par la vie de nos propres cellules*, l'acide lactique, par exemple, soit encore avec des *toxines* microbiennes.

J'ai pu, de la sorte, mettre en évidence la réalité de l'action des agents

physiques, *des variations de température, aussi bien que celle des empoisonnements par des corps gazeux ou liquides. — J'ai ainsi, à l'aide de la bactériologie, mis en lumière le rôle de ces agents étudiés au point de vue de la médecine expérimentale.*

19. — Influence des gaz délétères sur la marche de l'infection charbonneuse. *Acad. Sc.*, 12 septembre 1892.

On accuse, à chaque instant, l'encombrement, les émanations des égouts, des fosses d'aisances, dè causer des maladies virulentes ou plutôt de les occasionner.

J'ai soumis ces idées au contrôle de *l'expérimentation.* — Avec M. Roger, j'ai démontré la réalité de cette opinion.

Plus tard, reprenant ces recherches, je me suis assuré que ces corps agissent, en partie, en influençant l'organisme, les vaso-moteurs, en empêchant la diapédèse, la sortie des phagocytes ou celle des humeurs bactéricides, par conséquent en faisant fléchir les défenses de l'économie. — *J'ai ainsi fourni l'explication de ce que j'avais avancé; j'ai une fois de plus mis en lumière le rôle des réactions de l'organisme.*

20. — Mécanisme de l'influence des substances toxiques agissant à titre de causes secondes dans la genèse de l'infection. *Acad. Sc.*, 30 juillet 1894.

J'ai réussi à saisir l'*un des mécanismes des interventions de ces causes secondes.*

J'ai vu, avec M. Duclert (comptes rendus de l'Acad. des Sc., 30 juillet 1894) que, dans ces conditions, chez ces animaux empoisonnés, la gravité du mal tient non à une augmentation d'activité des microbes, mais à un accroissement de nombre; or, on sait que, pour les virus, la quantité importe : MM. Chauveau, Bouchard ont placé ce fait en lumière, en se servant du bacille pyocyanique.

J'ai même reconnu que cet accroissement de nombre dépend de l'affaiblissement des cellules chargées de la défense : *ces cellules phagocytaires, altérées par les poisons introduits, fonctionnent moins énergiquement*; elles détruisent moins de germes, surtout dans les instants qui suivent l'inoculation. — M. Bouchard a vu ces faits, en injectant les toxines.

Dés lors, puisque les générateurs sont plus abondants, on comprend pourquoi les engendrés, les principes nuisibles, le sont aussi.

21; 22. — Des conditions qui règlent le passage des germes à travers le placenta (Influence des lésions sur la répartition des microbes). *Soc. Biol.*, 9 juin 1894; *Traité Méd.* Charcot-Bouchard, vol. I; chap. III.

J'ai vu les détériorations placentaires d'origine toxique (toxines) faciliter le passage des germes. — J'ai également prouvé (*Traité Pathol. gén.* de Bouchard, tome II, chap. III), avec Duclert, *que les lésions, les déchirures des autres tissus, du foie, des reins, etc., favorisent l'action des virus*, en agissant surtout sur l'élément quantité.

23. — Influence du système nerveux sur l'infection. *Soc. Biol.*, 9 mars 1889. — Voir aussi : **Influence du système nerveux sur les effets des sérums des vaccinés.** (Variations dans les réactions de l'organisme secouru.) *Acad. Sc.*, 4 janvier 1897.

J'ai établi, *expérimentalement*, l'influence de différentes autres causes *secondes propres à agir sur le développement des maladies infectieuses.*

J'ai prouvé, avec M. Rüffer, que les *détériorations préalables de divers organes, de divers systèmes, en particulier celles du système nerveux, hâtent ce développement.*

Par son pouvoir trophique, par ses propriétés vaso-motrices, ce systéme nerveux commande aux humeurs, aux plasmas; il leur imprime une série de modifications, — Nul n'ignore que modifier ces éléments revient à modifier les milieux au sein desquels les agents pathogénes évoluent.

Or, tout changement apporté dans un bouillon de culture fait varier et la pullulation et le fonctionnement des espèces qui vivent dans ce bouillon.

Confirmées par Helman, Roger, Fränkel, etc., ces notions sont aujourd'hui classiques. — Elles éclairent singulièrement la part à réserver aux troubles du névraxe dans la pathologie humaine.

Des expériences, récemment publiées, prouvent que *l'intégrité de ce névraxe est nécessaire à la défense qui suit la pénétration des sérums de réfractaires.* — Avec de Nittis, je sectionne le sciatique d'un lapin; j'injecte dans ses veines

du sérum d'animal immunisé contre le proteus, puis j'inocule ce proteus actif, tuant les sujets normaux en 24 heures, et à la patte énervée et à la patte normale; or, du côté énervé, l'abcès est, dans la majorité des cas, plus marqué : *dans tous ces actes, la réaction de l'économie est chose de premier ordre.*

24. — **Corps thyroïde et infection** (Rôle des glandes à sécrétion interne. — Auto-intoxication). Voir artic. in *Rev. génér. des Sc.*, 1893; voir aussi *Traité Pathol. génér.* de Bouchard, chap. III; VI.

J'ai, dans cet ordre d'idées, montré, avec M. Gley, la prédisposition des sujets privés de corps thyroïde : je les ai vus contracter plus aisément la tuberculose, et, récemment (inédit), le vibrion septique.

Ces sujets, en raison des fonctions physiologiques de cet organe, se trouvent dans la situation des êtres intoxiqués; d'autre part, l'état bactéricide diminue : à ces données nous a conduit l'étude de cette glande interne, glande dont la physiologie sert de base à ce grand mouvement scientifique, qui pousse la médecine expérimentale dans la voie des sécrétions internes, comme dans celle des auto-intoxications (Voir mon livre : *Les Poisons des tissus*).

25. — **Influence des modifications locales, générales du terrain sur le développement de l'infection.** *Soc. Biol.*, 30 mars 1889; *Mal. pyocyanique*, 1889; *Traité Méd.* Charcot, Bouchard, tome I, chap. III, VII, et *Traité pathol. génér.*, tome II, chap. III, VI, etc.

La clinique apprend que les affections des viscères ou de l'économie prise dans son ensemble favorisent l'infection.

Je me suis efforcé, non sans succès, de reproduire *expérimentalement* les désordres qui éclatent, lorsque le système nerveux, les viscères, etc., sont *compromis*, lorsque l'*état général*, dans le cas de *diathèse*, de *diabète* par exemple, est *atteint*, lorsque le froid, etc., a déjà *débilité l'économie.*

J'ai ainsi établi, et cela à une époque où ces notions étaient devenues obscures, qu'il convient de ne pas faire table rase des idées traditionnelles, en particulier, des lieux de moindre résistance.

Après avoir prouvé qu'en matière d'étiologie les causes secondes, en déprimant le terrain, aident singulièrement à l'évolution des microphytes, je me suis attaqué aux modifications imposées par ces causes à ces microphytes.

Ces microphytes viennent du dedans ou du dehors; quelle que soit leur origine, ils n'échappent pas à l'influence d'une série d'agents; l'action de ces agents, le plus souvent atténuante, rend compte, pour une part, du peu d'effet d'une série de germes. — *Ainsi nos expériences contribuent à expliquer, dans une mesure donnée, pourquoi, entourés de parasites, nous ne sommes pas sans cesse envahis, rendus malades par eux : au moment où ils passent des milieux extérieurs dans l'économie, ils ont fréquemment subi l'action de ces agents; ils trouvent sur nos surfaces des obstacles anatomiques, chimiques; s'ils pénètrent dans nos tissus, de nouvelles défenses sont en jeu.* (*Sem. méd.*, 10 déc. 1892 : *Défenses contre l'infection.*)

Il est clair que, si ces agents ou l'un d'eux a affaibli ces microphytes, le succès de l'infection se trouve compromis; mais, l'inverse a lieu, quand cette influence a abouti à l'exaltation de ces parasites ou à la débilitation du terrain.

J'ai passé en revue ces divers agents, en particulier ceux de l'atmosphère.

26. — **Électricité et microbes. — Action des courants de haute fréquence sur le bacille pyocyanique. — Conditions expérimentales.** *Soc. Biol.*, 6 mai; 15 juillet 1893, avec le professeur d'ARSONVAL, de l'Institut[1].

27. — **Pression et microbes.** *Soc. Biol.*, 20 mai 1893.

28; 29. — **Action de divers agents physiques sur les bactéries** (températures extrêmes; ozone; mouvement; oxygène; lumière; sécheresse; humidité, etc.) *Soc. Biol.*, 23 décembre 1893; *Arch. de Phys.*, janvier 1894; *Acad. Sc.*, 15 janvier 1894; *Traité pathol. génér. de Bouchard*, tome II, chap. III, VI.

J'ai, dans une série de recherches, montré, après d'autres auteurs, que ces agents atténuent les bactéries.

Ce que j'ai pu faire de nouveau, avec M. d'Arsonval, c'est de disséquer, en

1. Je dois à l'obligeance de mon maître et ami le professeur d'Arsonval la réalisation d'une série d'expériences.

quelque sorte, avec plus de précision qu'on ne l'avait réalisé antérieurement, ces influences diverses, d'en faire connaître de nouvelles.

J'ai vu, par exemple, grâce à la mobilité, à la contingence des propriétés pigmentaires du bacille du pus bleu, que des agents, qui passaient pour être dépourvus d'effet, modifient en premier lieu les *sécrétions*, en second lieu la *pullulation*, en troisième lieu la *nutrition*, en quatrième lieu mais difficilement la *vie* elle-même. — On voit, de par ces expériences, que, pour ces bactéries comme pour les espèces supérieures, entre la vie pleine, entière, et la mort, il y a de nombreuses modifications utiles à connaître.

Ce qui nous appartient, dans ces questions, c'est d'avoir mis en évidence la *puissance de l'électricité*, intervenant en dehors de tout mécanisme chimique ou thermique, par les courants à haute ou à basse fréquence.

Ce qui nous appartient, c'est d'avoir signalé l'insuffisance (*Sem. méd.*, 30 mai 1894) *de la pression* utilisée sans le secours d'un gaz antiseptique.

Ce qui nous appartient, c'est d'avoir précisé, avec Downes Blunt et d'autres, *dans quelle région du spectre, la région voisine du violet, s'effectuent ces modifications*, etc.

Laissez pénétrer la lumière, agent capital; ouvrez au soleil portes et fenêtres; choisissez de préférence telles ou telles tentures : à ces conseils conduisent nos expériences.

Or, ces agents atmosphériques, capables d'*impressionner la cellule bactérienne, impressionnent aussi la cellule de l'économie.* — D'autre part, comme le caractère de gravité ou de bénignité de l'infection dépend des conditions dans lesquelles se *trouvent respectivement ces deux cellules*, au moment de leur conflit, *nous avons assis sur ces données l'explication des effets attribués au génie épidémique, aux climats, aux altitudes*, etc. (Voir *Traité de médecine Charcot-Bouchard*, vol. Ier, chap. III; VII.)

A ces questions d'étiologie, à ce problème des causes secondes, se relient les études de *la contagion*, des *véhicules de diffusion des germes*, des *moyens de transport des agents pathogènes*, etc.

A ces études, j'ai consacré une série de recherches.

30. — **Étude expérimentale sur la contagion.** *Soc. d'hygiène et de méd. publ.; Ann. d'hyg. et de méd. lég.*, 1886.

J'étudie, dans ce travail, *le rôle de l'eau, du sol, de l'air.* — J'établis expérimentalement, *à une époque où les données de laboratoire sur ces sujets étaient rares*, comment le vent, en léchant les surfaces humides en voie de dessiccation ou les terres poussiéreuses, peut entraîner des germes.

C'est le cas des courants d'air passant au contact de marais plus ou moins desséchés, balayant les trottoirs, les conduites des fosses d'aisance, d'égouts, etc.

31 ; 32. — **Habitats des microbes. — Contagion** (Transport des virus par des animaux). *Soc. Biol.*, 18 juin; 5 novembre 1892.

Après cette étude de la contagion par des agents non vivants (paragr. 30), j'ai pris en considération *le rôle des êtres organisés végétaux, animaux* (cactées; vers, mouches, etc.); *j'ai montré comment ils servent de vecteurs aux virus.*

Ces recherches, comme celles qui suivent, mettent en évidence les processus de contagiosité.

33. — **Épidémie chez des goujons.** *Soc. Biol.*, 11 novembre 1893 (*Pathologie comparée*).

J'ai constaté que les *pyogènes de l'homme créent, chez les poissons, des épidémies meurtrières.*

Cette constatation, en établissant la *diffusion des habitats des agents pathogènes* ayant action sur nous, montre la *multiplicité des moyens, des procédés de contagion*

Germes des animaux domestiques. — J'ai poursuivi ces études, en reconnaissant, avec le professeur Cadiot, que les lésions des grands animaux domestiques avaient, habituellement, pour agents nos propres parasites, les plus vulgaires. — Dans la *leucocythémie*, nous avons toujours décelé l'*aureus ou l'albus.* (*Traité Path. Génér.* de Bouchard, t. II, chap. III).

Ces études de pathologie comparée éclairent la question de la contagion, en révélant certains habitats, certains vecteurs.

34. — Virulence de la tuberculose suivant les humeurs ou les tissus des tuberculeux. *Rev. méd.*. 1885, avec M. Karth.

Ce qu'il importe de savoir, à certains points de vue, c'est *le degré de contagiosité des humeurs, des tissus des sujets contaminés.* — On a exagéré tantôt dans un sens, tantôt dans l'autre : je me suis efforcé de montrer où se trouve la vérité.

Nous soutenons, après avoir fait un bon nombre d'expériences, que la généralisation du bacille, à l'état durable, est rare; *le sang*, en dehors des périodes agoniques, *est ordinairement stérile.* — *Une humeur n'est virulente, sauf exception, que si elle provient d'un viscère attaqué;* tel le sperme, dans la tuberculose du testicule; telle l'urine, dans celle du rein, de la vessie; tel le lait, dans celle du sein, etc. — L'air expiré est stérile; cette donnée, confirmée de divers côtés, est aujourd'hui classique. — La souillure notable du sang joue ici un rôle considérable; infecté. il porte le virus aux divers émonctoires.

Il est juste de rappeler que les notions de cet ordre, établies en 1885, *avant nos recherches, étaient plus que rudimentaires.*

35. — Des conditions qui règlent le passage des germes au travers du placenta (Hérédité de la graine). *Soc. Biol.*, 7 juillet 1894, avec M. Duclert.

Au lieu de procéder d'animaux quelconques, les microphytes dérivent parfois de sujets de même espèce; on est en présence de la *contagion directe*, immédiate, de celle, par exemple, qui résulte de la *transmission des germes au travers du placenta.*

Des expériences, que déjà nous avons en partie dû citer, ont appris *que les toxines rendent le passage placentaire assez fréquent : nous démontrons le fait pour d'autres poisons du dehors ou du dedans.*

Poussant, ailleurs surtout, plus loin la question, *nous avons fourni l'explication de ces accidents.*

Ces poisons altèrent les tissus, détériorent le filtre. — Ces poisons, principes vaso-moteurs, changent les conditions de vitesse ou de pression, chan-

gements propres à actionner cette filtration. — Ces poisons, en s'opposant à la phagocytose (voir parag. 20), font que les parasites, devenus plus nombreux, altèrent plus aisément les éléments anatomiques.

36. — L'hérédité. *Soc. Biol.*, 29 octobre 1892. — **Influence des sexes sur la transmission héréditaire de l'immunité.** — *Archiv. Phys.*, 1893, 1895.

Ces études nous ont amené à étudier l'hérédité en elle-même, puis à considérer la transmission de l'immunité après avoir envisagé celle des maladies. — Nous avons vu que si les deux générateurs sont vaccinés, que si la mère seule est immunisée, les petits sont parfois réfractaires. — Le fait est absolument rare, inouï, lorsque le père uniquement est résistant; nous estimons cependant avoir établi sa possibilité dans deux cas. — Il est à remarquer que nous avons utilisé, presque toujours, des toxines, non des microbes, comme dans les expériences de Francotte, expériences qui prouvent que le germe adulte meurt dans l'œuf. — Reste à savoir ce que deviennent les spores, ce que font sur les cellules à venir les troubles nés pendant la présence du parasite. — Tous les auteurs n'admettent pas ce passage de l'immunité, quand le père seul est vacciné : nos conclusions comportent une certaine réserve. — Pourtant, divers chercheurs, Tizzoni entre autres, sont beaucoup plus affirmatifs. — D'autre part, certains contradicteurs ont fait un nombre d'expériences par trop restreint, huit, par exemple, lorsque les nôtres dépassent le chiffre de 70, et nous n'avons eu que deux résultats positifs.

Enfin, *l'observation médicale proclame aussi haut que possible cette influence du père;* à chaque instant, on retrouve, chez le fils, l'arthritisme, le tempérament, la constitution, l'obésité, jusqu'à la ressemblance extérieure, jusqu'aux difformités du générateur; *ces modalités reposent sur la transmission des propriétés cellulaires, sur la continuité du plasma;* or, *précisément, l'immunité est une propriété cellulaire*; assurément, les humeurs contiennent des corps bactéricides ou anti-toxiques, mais les humeurs ne sont que ce que les font les cellules; seul ce qui vit engendre; seules ces cellules vivent.

Au cours de nos expériences, fréquemment nous n'avons rien obtenu, c'est-à-dire que *les rejetons ont paru normaux* : tels une série de fils de syphilitiques; dans d'autres circonstances, parfois avec alternance (*Soc. Biol.*, 27 juin

1896), nous avons constaté *de la stérilité, des avortements, des malformations diverses, des sortes de pieds bots, d'hémiplégie congénitale, d'anomalies auriculaires, génitales, du nanisme, du rachitisme*, un rachitisme complet avec ses nouures, son chapelet, ses incurvations osseuses, son entérite, etc. — En somme, nous avons réalisé les principaux types révélés par l'observation : *grâce à cette méthode, nous avons reproduit expérimentalement ce que la pathologie*, comme l'apprend l'enseignement du professeur Fournier, *sait provoquer*. — Souvent, les tuberculeux, les syphilitiques, à côté de rejetons tarés, à côté d'avortements, ont des enfants sains : il en est de même dans nos recherches; d'où la nécessité de les poursuivre longuement.

Une notion se dégage de ces travaux, c'est que ces influences héréditaires sont dues aux poisons microbiens; *c'est en tant que maladie à toxines que la vérole agit; dès lors, on comprend la mise en causes des différentes intoxications (alcoolisme, saturnisme, etc.) — Les cellules intoxiquées deviennent malades et engendrent des cellules malades.*

37; 38; 39. — L'hérédité et l'immunité propriétés cellulaires. — *Rev. génér. des Sc.*, février 1894. — Voir *Traité de Pathol. génér.* de M. Bouchard, tome II, chap. XI.

On a souvent formulé cette pensée, à savoir que *l'hérédité est une propriété de la cellule. — J'ai voulu en donner une démonstration concrète, positive, précise*, de façon à faire rentrer cette notion dans le domaine des faits acquis, desideratum qui n'était pas encore complétement réalisé.

J'ai vacciné des animaux à l'aide de produits solubles. — J'ai constaté, chez ces animaux, et des modifications humorales et la phagocytose. — J'ai reconnu chez des rejetons ce même état, cette même phagocytose. — Il y a donc eu hérédité, passage de ces deux attributs, fondement de l'immunité.

Or, on sait que les corps protecteurs sont fabriqués par les cellules. Donc, ici, l'hérédité a consisté en ce que les cellules des rejetons ont tenu, de celles des ascendants, ces qualités de sécrétion de ces corps de défense comme ces activités phagocytaires. — Ces notions éclairent *la question d'hérédité du terrain, question si importante en étiologie générale.*

Du même coup l'hérédité comme l'immunité ont été mises au rang, d'une manière indubitable, des propriétés cellulaires, suivant l'opinion formulée

par le professeur Bouchard, puis par Grawitz. — Quand on parle d'humeurs, de théories humorales, il va de soi, tellement la chose est élémentaire, que ces expressions ne sont qu'une abréviation pour dire qu'il s'agit de modifications de ces humeurs, de modifications attribuables aux cellules, car seuls les éléments vivants peuvent amener des changements chimiques. — En poursuivant ces recherches, recherches commencées en 1891, *nous avons* constaté, comme nous l'avons dit, *qu'il était possible de faire naître les phénomènes révélés par l'observation.*

40. — Influence des portes d'entrée sur l'infection. *Soc. Biol.*, 10 juin 1893.

Entre le microbe et le terrain, la porte d'entrée constitue une sorte d'intermédiaire.

J'ai été le premier à vérifier (*Acad. Sc.*, 24 octobre 1887) les faits avancés par l'École de Lyon, à savoir que, *si tel agent, placé dans le sang ou sous la peau, vaccine, cet agent peut amener la mort, si on l'introduit sous la peau ou dans le sang.*

Ce qui m'appartient dans cette question du rôle de la porte d'entrée en matière de virus, c'est d'avoir mis en évidence *la gravité de certaines inoculations sous-méningées*, notion entrevue par M. Chauveau, puis par Martinotti. — Un globule blanc, en déposant des microphytes dans ces espaces, peut, aussi bien que le traumatisme, réaliser ces inoculations. — *Ces faits expliquent la diversité des résultats suivant le tissu intéressé.*

41. — Infinence de la porte d'entrée snr la marche de la tuberculose. Voir *Arch. méd.*, 1885. *Revue de Schachmann sur la Tuberculose..*

42. — Voir, à propos du rôle de la porte d'entrée : Les procédés capables d'augmenter la résistance à l'infection. *Acad. Sc.*, 24 octobre 1887.

Pour les maladies à forme subaiguë, ces influences sont manifestes : l'histoire de la tuberculose le prouve.

Ce que je revendique aussi, à propos de cette question, c'est d'avoir établi (*Soc. Biol.*, 13 juillet 1893) que ce *qui est vrai pour un virus vivant, est vrai pour un virus mort*, pour les toxines.

Introduisez les toxines pyocyaniques dans le tube digestif : rien ne se produit. — Injectez-les dans le sang : des désordres intenses, une entérite marquée se développent. — *Maladie pyocyanique*, 1889. — On sait toutes les déductions tirées de cette expérience. — *En premier lieu, cette expérience montre que des manifestations intestinales, comme celles de la dothiénentérie, ne prouvent pas toujours que le point de départ est au niveau de cet intestin. — En second lieu, cette expérience met en lumière le rôle éliminateur de ce même intestin.*

43. — **Cultures comparées dans les divers tissus,** *Traité Pathol. génér.*, de M. Bouchard. Tome II, chap. VI.

Dans une série de recherches, poursuivies avec M. Duclert, j'ai vu que le bacille pyocyanique pousse plus ou moins abondamment, suivant qu'on le cultive dans le tissu hépatique, rénal, splénique, pulmonaire, cérébral, musculaire, dans le sérum, dans la lymphe, etc.

En somme, ces expériences montrent jusqu'à l'évidence que *l'économie est formée d'une série de milieux distincts juxtaposés.*

Le développement des bactéries est plus ou moins facile, plus ou moins rapide; cette facilité, cette rapidité dépendent du viscère dans lequel on a déposé les microphytes.

C'est ainsi que le foie, la rate fournissent des cultures beaucoup plus riches que le poumon et surtout le muscle; on comprend que l'évolution puisse varier suivant le viscère envahi, le germe pullulant plus ou moins vite.

RÉSUMÉ. — Étiologie générale expérimentale. — Les causes secondes étudiées expérimentalement.

Telles sont les principales notions étiologiques que mes expériences sur le virus pyocyanique ont mises en lumière.

Montrer la part qui, dans la genèse des infections, revient aux causes secondes, à la fatigue, au surmenage, au froid, agents — M. Bouchard l'a établi en se servant du bacille du pus bleu — propres à favoriser le passage des germes dans le sang; montrer la part qui appartient aux lésions des tissus, des

appareils, des viscères, à la porte d'entrée, comme aussi à des facteurs plus importants, à la qualité, à la quantité du virus, quantité dont le microbe pyocyanique met en évidence l'importance, c'est introduire, dans la science, *en mettant la bactériologie au service de la médecine expérimentale, en l'utilisant méthodiquement*, des notions d'un intérêt et théorique et pratique.

Ces notions conduiront à éviter ces causes; elles conduiront, si l'on n'a pu réussir à échapper à leur action, à tenter d'en combattre les conséquences, attendu que nos recherches nous ont amené à placer en vedette non seulement la réalité de ces facteurs, mais le mécanisme de leur intervention : affaiblissement de la phagocytose, de l'état bactéricide, etc.

Ces notions, d'autre part, nous ont appris que, grâce à ces causes, le microbe, alors même qu'il manque de virulence, de nombre, alors même qu'il pénètre dans une région peu favorable, le microbe, en dépit des obstacles, peut créer la maladie; or, la maladie se compose de symptômes, de lésions. — Voyons comment sont réalisés les uns et les autres.

CHAPITRE III

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DE L'INFECTION MISE EN ÉVIDENCE DU ROLE MORBIFIQUE DES PRODUITS SOLUBLES MICROBIENS

Pathologie expérimentale cherchant à reproduire les grandes modifications fonctionnelles de la maladie

Reproduction des principaux symptômes morbides. Actions des toxines génératrices des accidents. — Mécanisme de la production de ces symptômes.

On se contente trop souvent de dire que les bactéries créent la maladie en se servant de leurs toxines. — On injecte des cultures chauffées ou filtrées; on tue l'animal; on croit avoir tout démontré.

Mais entre la santé et la mort il existe une foule d'états intermédiaires : une affection morbide se compose de symptômes, de lésions de différents degrés, de troubles thermiques, digestifs, circulatoires, respiratoires, rénaux, nerveux, cutanés, glandulaires, sécrétoires, humoraux, etc.

Il faut établir par quels procédés les germes engendrent les uns et les autres; *il faut*, point capital dans l'histoire de la bactériologie, dont l'importance justifie ces quelques développements, *il faut mettre en évidence le rôle pathogène, morbifique des toxines. — Il faut ensuite étudier les propriétés physiologiques de ces toxines, leur appliquer les méthodes, les techniques mises en jeu, quand il s'agit par exemple du curare, de la strychnine. — J'ai l'illusion de penser que les travaux d'expérimentation que je poursuis, à ce point de vue, depuis bientôt dix ans, forment la base de l'histoire physiologique de ces produits bactériens.*

Pour expliquer les désordres causés par les microbes, on a dit que ces microbes déterminent des *embolies capillaires*. — Ces embolies parfois existent: je les ai constatées[1]; mais, le plus souvent, elles font défaut; les bactéries

1. Voir § 78.

n'habitent pas le sang; elles n'y séjournent en abondance que dans des cas rares, en dehors, pourtant, de l'agonie, des périodes terminales.

On a invoqué la *consommation de l'oxygène*. — Toutefois, l'analyse n'a pas justifié suffisamment cette manière de voir (paragr. 66). — Du reste, cette théorie ne saurait s'étendre aux *anaérobies*.

Alors est née l'hypothèse de l'action par les produits solubles. — Il fallait la démontrer.

Chez les poules sévit une septicémie désignée sous le nom de choléra, le choléra des poules : les volatiles atteints de ce mal, entre autres phénomènes, présentent de la somnolence. — Or, en injectant à des sujets de cette espèce des cultures stérilisées dans lesquelles avait pullulé l'agent générateur de cette septicémie, Pasteur a fait naître cette somnolence, prouvant par là que ce symptôme est la conséquence de la mise en jeu d'une substance chimique (3 mai 1880).

A vrai dire, sous l'influence de mille circonstances, ces poules offrent un aspect comparable; cette manière d'être constitue chez elles un état fréquent, banal; c'est là ce qui a été objecté. — Pasteur lui-même a remarqué que cette somnolence qui suit l'entrée de ces cultures filtrées n'est pas l'image absolue du sommeil vrai que provoque l'inoculation.

D'autre part, en introduisant sous leur peau, à l'exemple de M. Bouchard, des volumes suffisants de bouillon pur, on détermine une tendance marquée au sommeil : ce bouillon pur pouvait donc posséder par lui-même, avant que le microbe ait déversé dans son sein ses produits, cette matière dormitive.

On avait aussi, il est vrai, fait apparaître des convulsions, à l'aide des cultures stérilisées du streptocoque de l'érysipèle; mais ces convulsions ne caractérisent nullement cet érysipèle; *on ne peut pas dire qu'on a isolé le produit générateur de l'érysipèle, parce qu'on possède un produit qui fait apparaître ces convulsions.* — On pourrait en dire autant pour le tétanos, la fièvre typhoïde, etc.; les substances injectées étaient, d'ailleurs, impures. — *Les démonstrations n'étaient donc pas inattaquables; la théorie manquait de bases*[1].

1. Il n'est que juste cependant de reconnaître que le prof. Bouchard a reproduit des accidents chlériformes en injectant les urines des cholériques (1884), bien que les poisons n'aient pas été puisés directement dans une culture.

44. — **Paralysie expérimentale par les produits solubles des cultures** (Mise en évidence des propriétés morbifiques des produits solubles microbiens). (Voir aussi *Acad. Sc.*, 24 octobre 1887 : Note sur les procédés capables d'augmenter la résistance). — *Soc. Biol.*, 3 mars 1888.

Les choses en étaient là, lorsque j'ai fait apparaître chez le lapin, *à la faveur des toxines pyocyaniques*, une paralysie du train postérieur, paralysie spasmodique, s'accompagnant d'un faible degré d'hyperesthésie, d'une insuffisance marquée des sphincters, de troubles trophiques articulaires, troubles si fréquents, qu'on a pu supposer qu'ils engendrent cette paralysie par voie réflexe.

Or, ce syndrome tout à fait spécial, qui se développe sous l'influence de la pénétration de ces toxines pyocyaniques, ce syndrome si défini, si net, si précis, qu'il permet, presque à lui seul, de faire le diagnostic de l'affection, ce syndrome se réalise également lorsqu'on inocule le bacille générateur de ces toxines pyocyaniques. — Il ne survient pas si l'on fait pénétrer du bouillon pur, dans lequel ce bacille n'a jamais vécu.

J'ai complété cette démonstration en provoquant, à *l'aide de ces mêmes toxines, les différents autres symptômes, les diverses autres lésions*, que crée l'inoculation de ce bacille, à savoir la fièvre, la diarrhée, l'albuminurie, l'entérite, des altérations rénales, des hémorragies, etc.

Dès lors, il a été établi que les infiniment petits engendrent la maladie par voie d'intoxication, en troublant le jeu des appareils, en modifiant la structure des tissus, à l'aide de leurs sécrétions[1].

Une seule objection pouvait, à la rigueur, être formulée. — Comme on sait que les produits des ferments figurés varient avec les milieux dans lesquels évoluent ces ferments, *il était permis de se demander si, dans le corps de l'animal, ce bacille du pus bleu engendre ce qu'il fabrique dans les cultures inertes* : cette question n'avait jamais été résolue, n'ayant jamais été posée.

La solution a été fournie par l'étude de cette même maladie pyocyanique.

En premier lieu, le professeur Bouchard, en injectant les urines des animaux

1. Depuis ces démonstrations la question fondamentale n'a plus été discutée; dans l'année qui a suivi, les expériences confirmatives ont dépassé en nombre les tentatives faites, à partir de 1880, en vue d'éclairer cet important débat.

inoculés à l'aide du microbe qui cause cette affection, a pu créer l'immunité, la résistance à ce microbe, immunité, résistance, qui se développent aussi, quand on introduit les cultures stérilisées faites *in vitro*; il a pu, en outre, toujours en injectant ces urines, donner naissance à cette paralysie spasmodique, si caractéristique, que j'avais déterminée à la faveur des produits extraits des bouillons où avait vécu l'agent pathogéne (voir paragr. 45).

45. — **Les matières solubles vaccinantes dans le sang des animaux infectés** (Premier emploi du sang pour la défense de l'économie. — Les toxines sont sécrétées dans l'organisme). *Mal. pyocy.*, 1889, et *Soc. Biol.*, 16 février 1889.

En me servant, aprés stérilisation, non plus du contenu vésical, mais du sang des lapins contaminés par le germe vivant, j'ai reproduit, avec M. Rüffer, et l'immunité et les symptômes qui suivent l'inoculation; dans une expérience analogue, Raynaud n'avait pas stérilisé.

Ces expériences ont achevé de résoudre le problème de l'action des toxines ou des humeurs des sujets contaminés (paragr. 44); *elles ont appris que, dans l'organisme aussi bien que dans les milieux inertes, les bactéries sécrètent des poisons capables de créer des lésions, des phénomènes morbides apparents ou encore la résistance.*

Dès lors, il a été universellement admis que, pour faire naître la maladie, les microbes se servent de ces poisons issus de leur fonctionnement.

Les confirmations sont venues rapidement et de tous les côtés. — Roux et Yersin, en particulier, ont pu, imitant M. Bouchard, faire apparaître, en injectant l'urine des animaux ou des enfants frappés de diphtérie, la paralysie que développe l'inoculation du bacille pathogène de cette affection.

J'ajoute que, dans ces expériences du paragr. 45, *pour la première fois on voit le sang utilisé pour la défense de l'économie, bien longtemps avant la sérothérapie, mais le mécanisme du phénomène réalisé n'est pas exactement celui de cette sérothérapie.*

46. — Mécanisme de la fièvre dans la maladie pyocyanique. — (Découverte des produits fébrigènes bactériens). *Soc. Biol.*, 26 janvier 1889, avec M. Rüffer. — **Les substances solubles du bacille pyocyanique provoquent la fièvre.** *Acad. Sc.*, 26 octobre 1891.

Parmi les principaux symptômes de la maladie pyocyanique figurent la fièvre, l'albuminurie, les troubles intestinaux, les désordres cardiaques, les perturbations nerveuses, les hémorragies, etc. — *J'ai reproduit ces accidents soit en inoculant le bacille du pus bleu, soit en injectant ses toxines.* (Voir maladie pyocyanique 1889 et paragr, 44, etc. — Pour la plupart, j'ai pénétré dans leur mécanisme intime.

Otto Weber, Chauveau, avaient élevé la température en injectant des liquides putrides ; mais ces liquides contenaient des extraits de tissu musculaire, extraits thermogènes, comme je l'ai prouvé : on ne pouvait donc savoir si cette élévation était due aux toxines, d'ailleurs impures, ou à ces extraits. *Avec des substances retirées d'une culture pure, j'ai produit des élévations thermiques ; ce fait, souvent confirmé, a résolu le débat*, d'autant plus que, parallèlement, j'ai fait naître les *modifications des échanges* (urée, acide phosphorique, oxygène, CO^2 en plus, chlore, bile en moins, etc.), *qui caractérisent la fièvre* (voir paragr. 48, 49, 50, 51, etc.).

47. — Modifications de la thermogenèse, dans la maladie pyocyanique, avec M. Langlois, *Soc. Biol.*, 21 mai 1892. — **Variations de la thermogenèse animale dans les maladies microbiennes.** *Soc. Biol.*, 17 février 1894.

J'ai montré, *à l'aide du calorimètre* du professeur d'Arsonval, instrument qui donne de meilleurs renseignements que le thermomètre, que des substances bactériennes agissent sur les sources intimes de la chaleur, le plus souvent pour les abaisser : personne, je crois, n'avait réalisé cette expérience avec le calorimètre.

Ces expériences prouvent que ces oscillations peuvent être de même sens avec des toxines vaso-constrictives ou vaso-dilatatrices : de là cette notion, à savoir que les théories nerveuses périphériques de la fièvre ne sont pas, à tous les point de vue, suffisantes.

48. — **Variations respiratoires dues aux toxines.** (Voir in *Sem. méd.*, 2 mai 1894, article sur les Propriétés physiologiques des Toxines. — Voir aussi *Traité pathol. génér. de Bouchard*, chap. IV, V, IX.)

J'ai tenté avec succès de réaliser différents changements que l'état fébrile engendre habituellement.

J'ai fait voir, par exemple, que l'oxygène absorbé, que CO^2 exhalé augmentent, quand on injecte certaines toxines; *c'est là une analogie de plus avec l'état pyrétique, que l'on réduit trop souvent aux simples oscillations thermiques. — Il y a, d'ailleurs, lieu de remarquer qu'une foule de poisons bacillaires sont volatils, aptes par conséquent à s'échapper par ces voies broncho-pulmonaires : partant on conçoit l'importance de toute modification atteignant cet appareil.*

49. — **Modifications urinairss. — Modifications nutritivss. — Fièvrs d'origine bactérienne,** avec M. Chevallier. *Soc. Biol.*, 27 janvier 1894.

Sous l'influence de ces sécrétions, l'*acide phosphorique, l'urée augmentent; les chlorures fléchissent. — On réalise ce que fait la fièvre chez l'homme*; on nous montre ainsi le processus toxique de ces changements.

50. — **Altérations humorales, désordres fonctinnels dans l'infection expérimentale.** (Voir dans *Sem. méd.*, 2 mai 1894, article sur les Propriétés physiologiques des Toxines. — Voir *Traité pathol. génér. de Bouchard*, tome II, chap. IV, V, IX).

51. — **Humeurs et sécrétions dans l'infsction expérimentale.** *Soc. Biol.*, 18 février 1893.

La bile diminue sous l'action des produits solubles; *or, la bile concourt à l'élimination de certains poisons, à l'antisepsie du tube digestif, à la nutrition, c'est-à-dire à la résistance de l'économie.* — L'oxygène, le sucre du sang fléchissent aussi (voir paragr. 66, 67, 68, 69). — L'alcalinité des plasmas s'abaisse très légèrement. — Les milieux changent.

On doit ces notions expérimentales à la mise en jeu du virus pyocyanique.

52. — **Influence du protoplasma des cellules microbiennes sur le fonctionnement du rein (Albuminurie).** *Arch. Phys.*, numéro de juillet 1893. *Maladie pyocyanique*, G. Steinheil, éditeur, 1889, et *Traité de médecine* Charcot-Bouchard, vol. I, chap. V.

J'ai expliqué cette albuminurie par les lésions rénales dues *aux germes* ou aux *toxines* qui *traversent ces organes urinaires*, par les *qualités vaso-motrices* de ces toxines, qualités qui, découvertes par le professeur Bouchard, par Gley et moi (voir paragr. 219), sont capables de *changer et la vitesse et la pression*; j'ai aussi invoqué les *altérations humorales* (page 47). — Toutes ces conditions sont capables d'influencer l'osmose, la filtration, de créer cette albuminurie; Runeberg, Max Hermann, Overbeck, etc., l'ont établi, surtout en ce qui concerne les conditions physiques de la circulation.

Ainsi ces toxines touchent à l'état du filtre, de la membrane, à sa structure; elles touchent à la composition des liquides, à la rapidité du cours, à la tension, etc., autrement dit, ces toxines sont capables de mettre en jeu tous les mécanismes albuminuripares.

53. — **Porte d'entrée et Toxines. — Diarrhée d'origine centrale.** *Traité de médecine* Charcot-Bouchard. vol. I, chap. V, et *Soc. Biol.*, 13 juillet 1895.

Les toxines produisent ces accidents, en s'éliminant au travers de l'intestin, en passant du sang dans le canal alimentaire. — J'ai mis en évidence ce mécanisme qui, depuis lors, a été généralisé par Sanarelli, Denys, von den Bergh. etc.; il n'exclut pas, d'ailleurs, les *effets irritatifs directs ou vasomoteurs* que j'ai également mis en évidence (voir chap. XII); *il montre, en tout cas, le rôle éliminateur du tube digestif, l'origine centrale de certains désordres.*

54; 55. — **Note sur quelques différences dans l'action physiologique des produits solubles du bacille pyocyanique,** *Soc. Biol.*, 26 novembre 1892 (Troubles nerveux réflexes, directs, etc., dus aux toxines). — Voir pour les désordres moteurs : **Paralysie par les produits solubles des cultures,** *Soc. Biol.*, 3 mars 1888; *Traité de médecine* Charcot-Bouchard, tome I, chap, V.

Rien n'est plus facile que de déterminer des convulsions, en poussant dans les vaisseaux les produits du bacille du pus bleu; on fait ainsi apparaître les divers troubles cérébraux ou médullaires des pyrexies.

Des effets plus nombreux, plus précis, sont aisés à observer, au point de vue moteur, sensitif, etc. — *En tout cas, ces données nous révèlent le mécanisme des accidents, des symptômes, qui portent sur le névraxe.*

Dès 1888 (voir *Maladie Pyocyanique*), à l'époque où je réunissais des documents pour écrire mon livre sur la maladie pyocyanique, j'ai reconnu, avec M. Gley, que *le pouvoir excitomoteur de la moelle est modifié par les toxines.*

Plus tard, j'ai vu, avec plus de netteté, que les parties de *ces toxines* qui sont insolubles dans l'alcool *affaiblissent la contraction musculaire*, la puissance excito-motrice directe ou indirecte, etc. — Les effets différents, à certains égards, de ces éléments solubles et insolubles dans cet alcool, prouvent *la vérité du grand principe de la pluralité des substances actives sécrétées par un même germe;* ce principe, soutenu par le professeur Bouchard, par moi, jadis discuté, est aujourd'hui admis.

L'importance de ces données devient considérable, pour qui sait que l'intégrité des réactions de l'économie, en particulier des réactions nerveuses, est indispensable à la mise en jeu des moyens de défense. — J'ai établi la nécessité de l'intervention de ces réactions, qu'il s'agisse de l'attaque, qu'il s'agisse de l'immunité : des expériences entreprises avec de Nittis, comme celles que j'ai publiées avec Rüffer, ne laissent aucun doute à cet égard.

56. — **Toxines et cœur.** *Soc. Biol.*, 7 novembre 1896.

Les expériences que j'indique, en mettant en évidence les actions des toxines sur les *capillaires* (voir paragr. 219, Recherches expérimentales sur l'action des produits du bacille pyocyanique sur les vaso-moteurs, *Acad. Sc.*, 28 juillet 1890; *Arch. Phys.*, 1890-1891), sur la *fibre cardiaque*, ont permis de comprendre les *accélérations du pouls*, les *galops* vrais ou faux, les dédoublements, les paralysies, les collapsus cardiaques, etc., accidents fréquents au cours des infections.

57. — **Hémorrhagies dans la série.** *Maladie pyocyanique*, Paris, 1889; *Soc. Biol.*, 7 mai 1892; *Congrès de Bordeaux*, août 1895; *Traité Pathol. Génér.* de M. Bouchard, tome II, chap. VI.

L'inoculation du bacille pyocyanique provoque, chez les animaux éloignés les uns des autres, l'apparition d'hémorragies. — On observe surtout cet accident dans les états aigus, donnée assez en accord avec ce qui a lieu dans la pathologie humaine, dans les fièvres éruptives graves, particulièrement au cours de la variole. — Non seulement nous avons reproduit chez l'animal ce qui se passe chez l'homme, mais nous avons établi, le premier, *la part qui, dans la pathogénie de ces accidents, revient aux toxines.* — De plus, *contrairement à l'opinion de Hlava, nous avons soutenu, avant tout autre, qu'un agent pathogène pouvait, à un moment voulu, devenir hémorragipare.* — Cette opinion, confirmée par divers auteurs, par Martin de Gimard, Claisse, Le Gendre, etc., est aujourd'hui classique : *un germe acquiert le pouvoir hémorragipare, comme on acquiert les fonctions pyogènes; les qualités du parasite, du terrain, etc., entrent en ligne de compte.* — La fréquence, le rôle des hémorragies dans les infections donnent à ces expériences leur portée.

58; 59. — **Formes hémorragiques de l'infection expérimentale. — Formes diffuses. — Formes localisées. — Reproduction des types cliniques.** *Soc. Biol.*, 15 juillet 1893.

Dans ces formes hémorragiques, on observe des localisations du côté des viscères (forme rénale; forme digestive, etc.), ou du côté de la peau; le revêtement externe est quelquefois parsemé de taches sanguines plus ou moins abondantes : *un des points les plus habituellement atteints n'est autre que la région des psoas, frappée symétriquement, sans doute par action centrale, comme je l'ai prouvé* (*voir parag.* 219). — *J'ai pu, chez l'anguille, chez un animal dépourvu de poils, faire naître un vrai purpura.*

RÉSUMÉ. — Pathogénie des symptômes de l'infection.

J'ai donc réussi à reproduire les désordres fébriles, respiratoires, urinaires, digestifs, nerveux, circulatoires, cutanés, etc., etc., qui caractérisent, en général, l'infection.

Je ne me suis pas borné à faire succomber l'animal; j'ai fait apparaître chez lui, un à un, les phénomènes réputés de nature infectieuse. — J'ai décelé leur mécanisme ; j'ai mis en lumière leur pathogénie.

Nulle part je n'ai trouvé des expériences, qui, conduites systématiquement, analysent, d'une façon aussi détaillée, les processus pathogéniques de symptomatologie expérimentale.

Ces études enrichissent nos connaissances théoriques. — D'autre part, n'étant pas de ceux qui croient que la médecine est une sorte d'art de divination, j'estime qu'il vaut mieux savoir et pourquoi et comment un phénomène se réalise, quand on veut s'opposer à cette réalisation ; c'est là un des motifs de ces recherches de pathogénie.

Ces travaux sont propres à montrer quel parti la médecine expérimentale, la pathologie comparée sont capables de tirer de la bactériologie utilisée à titre de méthode : qu'avons-nous tenté, sinon de faire naître les grands accidents, les grands symptômes de la maladie? N'est-ce pas là un des buts de cette médecine expérimentale, de cette pathologie comparée?

CHAPITRE IV

BACTÉRIOLOGIE GÉNÉRALE — ANATOMIE PATHOLOGIQUE GÉNÉRALE DE L'INFECTION

(Pathologie expérimentale portant sur la réalisation des lésions morbides)

Mécanisme des lésions.

Dans une maladie, à côté des symptômes, on observe les lésions; on rencontre les désordres anatomiques, l'anatomie, l'histologie pathologiques, à côté des perturbations fonctionnelles, à côté de la symptomatologie, de la physiologie pathologiques.

Les microbes font la maladie; ils font donc et ces symptômes et ces lésions.

Pour ces symptômes, je les ai reproduits dans leurs principaux types (voir chap. III). — J'ai analysé les troubles morbides avec tous les détails possibles, fouillant avec soin leur pathogénie. — Par le temps, par la peine que ces travaux m'ont coûtés, ils forment une partie essentielle de mes essais.

J'ai poursuivi mes recherches, en appliquant à l'étude du mécanisme des altérations des solides ou des liquides les principes suivis dans celle de la genèse des désordres fonctionnels, des phénomènes symptomatiques.

J'ai enregistré des modifications du côté du tube digestif, de ses annexes, du côté de l'appareil circulatoire, du côté des humeurs, du côté des séreuses, des reins, du système nerveux, de la peau, etc.

60. — Ulcérations de l'estomac. *Mal. pyocyanique*, Paris, 1889 et *Traité méd. Charcot-Bouchard*, tome I, chap. VI.

Böttcher a expliqué la genèse des ulcères de l'estomac, par un processus infectieux. — *J'ai fourni la démonstration de cette théorie*, que le Dr Letulle a établie de son côté. — Dès 1887, le professeur Bouchard voulait bien mon-

trer à son cours l'estomac dont la muqueuse présente une ulcération de 3 centimètres sur 2 environ, au milieu de très petites hémorragies punctiformes accompagnées de quelques pertes de substance (voir fig. 5). — Cet estomac est celui d'un lapin tué par le virus pyocyanique.

Ces recherches, sans rien préjuger au sujet des autres théories, indiquent *la part possible des germes, des embolies, des actions vaso-motrices*, mécanismes

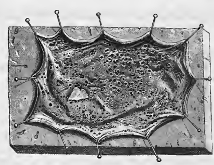


Fig. 5. — Ulcérations punctiformes de l'estomac.

variés, autrefois gratuitement invoqués en matière d'infection, *à propos de la pathogénie de ces ulcérations*, mécanismes aujourd'hui démontrés vrais.

61. — **Lésions intestinales d'origine toxique.** — *Maladie pyocyanique*, Paris, 1889 et *Traité méd.* Charcot-Bouchard, tome I, chap. VI. — Soc. Biol., 7 mai 1892.

Une entérite fait suite à l'inoculation du bacille pyocyanique : Déjà nous avons dû faire connaître le *trouble fonctionnel qui accompagne ces lésions du tube digestif, quand on introduit non plus seulement le virus vivant, le microbe, mais le virus mort, la culture stérilisée.* — Parfois les fibres lisses sont paralysées.

On savait, en effet, que telle bactérie pathogène dans le sang devenait inoffensive, si on la déposait sous la peau ou réciproquement; *mais cette notion ne s'appliquait pas aux sécrétions de ces bactéries, du moins avant ces recherches.*

D'autre part un enseignement se dégage de ces constatations, à savoir qu'un pro-

cessus ne doit pas être considéré comme étant fatalement né dans l'intestin, parce qu'il y a entérite.

C'est sur ces faits que s'est basé Sanarelli, qui a obtenu les mêmes résultats avec les produits du bacille d'Eberth, *pour établir que la dothiénentérie est tout d'abord une affection du système lymphatique qui se localise sur l'iléon.*

62. — **Hépatite expérimentale.** *Soc. Biol.*, 16 décembre 1893; *Traité pathol. génér.* de Bouchard, vol. II, chap. V.

Dans ces expériences, je montre par des examens détaillés, grâce à une technique histologique délicate, *les modifications du noyau, du réseau chromatique et surtout la part prépondérante de la cellule, du parenchyme.* — Je montre aussi que ces altérations sont causées par les toxines. — Que de fois n'accuse-t-on pas l'alcool comme agent des cirrhoses, des hépatites! Je me garde de l'innocenter, mais je tiens à proclamer que, chez l'animal, *les poisons bactériens sont plus nocifs*, pour le foie du moins, que cette substance; *à l'aide de ces poisons, j'ai également obtenu des cirrhoses, mais plus rarement, plus difficilement*; *j'ai réalisé, en outre, des altérations de ce parenchyme, en me servant des urates, de l'acide urique, c'est-à-dire des principes issus de nos cellules, l'alcool venant de l'extérieur et les toxines dérivant des bactéries* (voir mon article : Aperçu sur le rôle des substances toxiques dans les phénomènes de l'organisme, *Sem. Méd.*, 19 oct. 1892).

63. — **Toxines et lésions cellulaires.** *Soc. Biol.*, 15 mai 1893.

Dans cette étude, une fois de plus, je mets en évidence *le rôle des toxines dans la genèse des lésions*, en provoquant dans les reins, dans divers organes, des modifications distinctes. *C'est bien la toxine, c'est surtout ce que Büchner appelle l'alcali albuminate, c'est principalement la partie insoluble dans l'alcool qui agit, qui provoque les modifications intimes d'œdème, de diapédèse, de nécrose, de multiplication, de dégénérescence, etc.* — Büchner a nettement montré la part qui appartient à ces alcalialbuminates; je crois être parmi les expérimentateurs qui ont établi cette manière de voir aujourd'hui incontestée. —

Il convient de savoir que ces lésions parfois se développent longtemps après; d'où cette conclusion qu'il convient d'observer longtemps les animaux pour pouvoir juger de l'action de certains produits.

64. — Dilatations cardiaques expérimentales. *Soc. Biol.*, 3 juin 1893.

Les organes de la circulation subissent souvent les atteintes des virus. — Parfois, à la fin des infections graves, le cœur fléchit; une asystolie aiguë éclate soudain.

J'ai eu la bonne fortune d'éclairer ces faits. — *J'ai vu, avec Gley, sous l'influence d'une injection considérable, rapide, de toxines, le myocarde céder, se dilater.*

65. — Myocardites expérimentales. *Congrès de Berlin*, août 1890.

Ces toxines agissent directement sur la fibre myocardique; si cette fibre est déjà altérée, cette action est plus profonde: on saisit l'intérêt de ces données.

Les altérations de la fibre cardiaque s'observent fréquemment chez l'homme infecté. — J'ai pu les reproduire expérimentalement.

Un même organe, dans une même affection, offre des modifications multiples. — *Une collection de myocardes détériorés*, présentée à la section d'anatomie pathologique du Congrès de Berlin, prouve l'exactitude de ce principe également établi par la note « *Variété des lésions rénales dans une maladie expérimentale* » (paragr. 78, 79). — Du reste, prenons pour exemple, chez l'homme, le rein de la scarlatine. — Quelles lésions n'a-t-on pas décrites? — *La pathologie comparée, expérimentale, reproduit la pathologie humaine*; elle montre que, *dans une infection donnée*, il n'existe pas, le plus souvent, *une néphrite, une myocardite* de cette infection, mais des *néphrites*, des *myocardites*, etc., en rapport avec la virulence, avec la durée du mal, avec la réaction du terrain, etc.

ALTÉRATIONS HUMORALES EXPÉRIMENTALES DÉPENDANT DE L'ACTION DES TOXINES

66. — **(Altérations dn sang). — Diminntion de l'oxygène du sang dans la maladie pyocyanique.** — *Soc. Biol.*, 25 juillet 1891, avec MM. GLEY et LAPICQUE.

La chimie biologique doit être mise en œuvre pour juger des modifications causées du côté des liquides, par les toxines.

Nous avons prouvé que, pendant l'infection, en dehors des changements globulaires, les gaz du liquide sanguin, analysés par le procédé de Schutzenberger, sont modifiés : *l'oxygène diminue*, comme l'a vu, dans la variole, le professeur Brouardel.

67. — **Hypoglycémie pyocyanique expérimentale,** avec M. KAUFMANN. *Soc. Biol.*, 1er juillet 1895.

Le microbe, les toxines, aussi bien que lui, font tomber le sucre de 0,950 *à* 0,720, *en moyenne*. Or, nul n'ignore l'importance du sucre.

Si je rappelle ces analyses, dont les résultats ont été confirmés, c'est que, *dans ces conditions*, personne ne les avait tentées avant nous; c'est qu'on peut ainsi, à son gré, apprécier le rôle que joue le sucre dans les échanges; il contribue notablement à la résistance de l'économie.

68 — **Action lymphagogue des toxines.** *Soc. Biol.*, 25 juillet 1896.

J'ai vu, avec Athanassiu et Carvallo, au laboratoire du professeur Richet, sous l'influence d'une injection intraveineuse de toxines pyocyaniques ou diphtériques, *la lymphe augmenter* dans d'énormes proportions, *devenir rosée, rouge, cesser de se coaguler. — Pour qui sait le rôle de cette lymphe dans l'épuration, la nutrition, l'hydraulique circulatoire, ces expériences sont tenues pour intéressantes.*

69. — Variation de la quantité du fer de l'organisme sous l'influence des toxines et des anti-toxines, avec Guillemonat et Lapicque. *Soc. Biol.*, 27 juin 1896.

J'ai vu varier les quantités *du fer du foie, de la rate,* en injectant *des toxines diphtériques* ou du *sérum de réfractaire;* on observe plutôt des augmentations.

L'étude des troubles fonctionnels nous a amené à faire connaître nos expériences relatives à l'influence des toxines sur la bile, l'urine, sur diverses humeurs ou sécrétions (voir paragr. 48 à 51).

MÉCANISME DES LÉSIONS — PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

69 *bis*. — Pathogénie des inflammations des séreuses dans l'infection; leur développement sous l'influence des toxines. (Disparition des germes). *Soc. Biol.*, 21 juillet 1894.

Les séreuses, parmi les membranes anatomiques, par la fréquence de leurs modifications, attirent l'attention du chercheur.

Plus d'une fois, on a été surpris de ne pas déceler des germes vivants dans les cavités de ces membranes enflammées au cours de l'infection. — Or, j'ai réussi à déterminer, *dans ces cavités séreuses, de notables changements à l'aide des toxines.*

J'ai fait naître des *péritonites*, des *pleurésies*, des *péricardites*, données qui, sans impliquer l'exclusion des bactéries agissant par elles-mêmes, *montrent que ces inflammations des séreuses peuvent naître en l'absence des parasites infectieux vivants.*

J'ai expliqué ailleurs (*Traité Patholog. génér.* de M. Bouchard, tome II, chap. V), comment des germes présents au début des processus peuvent disparaître sous l'influence des phagocytes, des liquides bactéricides, de la vieillesse, de la concurrence vitale, etc.

70. — **Arthropathies expérimentales** (Réalisation des lésions du rhumatisme expérimental). — *Soc. Biol.*, 27 juillet 1889.

Les synoviales n'échappent pas aux influences des toxines. — Ce qu'on avait fait, avec le bacille de Koch, je l'ai réalisé, avec M. Babinski, à l'aide de celui du pus bleu. — Depuis cette époque, on a reproduit ces arthropathies avec plusieurs bacilles, parmi eux, ceux de la tuberculose. — J'ai pu, en outre, rassembler une série d'articulations, à tous les degrés de désorganisation, dont j'ai étudié les lésions successives intéressant le cartilage, la synoviale, les os, etc. — M. le professeur Bouchard, au Congrès de Marseille (août, 1891), a bien voulu présenter la collection de ces pièces; *leurs altérations rappellent celles du rhumatisme subaigu ou chronique.* — Plus récemment, avec M. Ostrowsky (inédit), j'ai vu *l'acide lactique*, injecté sous la peau du flanc, favoriser la genèse de ces arthropathies chez des lapins inoculés également sous la peau du flanc, loin du point injecté, avec du staphylocoque; parfois nous avons obtenu des localisations dans les jointures d'une patte énervée : *nous avons ainsi réuni les trois éléments mis en cause dans le rhumatisme; l'élément humoral, l'élément microbien, l'élément nerveux.*

71. — **Infarctus des reins.** *Maladie pyocyanique*, Paris, 1889, et *Infection et Symétrie*, Congrès de Nancy, août 1896.

Traversés par les microphytes, par leurs poisons, les reins sont fréquemment atteints au cours de l'infection.

Par la reproduction d'infarctus, par la mise en évidence de leur nature bactérienne, j'ai éclairé la genèse de certains désordres anatomiques rénaux observés chez les infectés; j'ai montré en particulier le mécanisme de ces embolies, *de la diffusion du processus.*

La portée de ces faits est plus considérable encore, attendu que, par leur simple constatation, *on voit que les microbes sont capables de créer des lésions par eux-mêmes, en obstruant les capillaires; ils agissent ainsi mécaniquement, tandis que leur intervention par les produits solubles est d'ordre chimique*; les deux

théories sont vraies, mais d'importance inégale : nos travaux le prouvent.

J'ai, également, pu créer des *altérations rénales franchement inflammatoires*, en utilisant les toxines.

A côté de ces altérations rapides, je puis placer des *modifications plus lentes de dégénérescence. — La durée, le type d'évolution, la marche, dépendent*, ainsi que je l'ai montré (voir *Traité Pathol. génér.*, vol. II, chap. VI, VII) *du virus, de sa qualité, de sa quantité, de la porte d'entrée, de l'état du terrain, du viscère, du tissu. des réactions.*

72; 73. — **Dégénérescence amyloïde chez le lapin.** *Soc. Biol.*, 13 oct. 1888, en collaboration avec le professeur Bouchard.

Cette dégénérescence amyloïde, *dont la réalisation expérimentale voulue n'avait pas été obtenue*, a été observée dans deux cas bien différents. — Nous l'avons vue d'abord sur le rein scléreux, sur le myocarde hypertrophié d'un lapin atteint d'une infection pyocyanique à marche lente ; nous l'avons vue, en second lieu, sur le rein d'un autre lapin mort d'une tuberculose inoculée; ce sujet tuberculeux était porteur d'abcès; le premier n'avait pas une goutte de pus.

Ces résultats établissent les relations de ce genre de dégénérescence avec l'infection; ils apprennent, en outre, que le pus n'est pas nécessaire à son apparition.

Cette dégénérescence amyloïde a été, depuis cette époque, signalée chez les animaux, en particulier dans la tuberculose du faisan, du moins dans la tuberculose hépatique.

74. — **Dégénérescence graisseuse expérimentale d'origine infectieuse** (Prédisposition naturelle). *Soc. Biol.*, 11 octobre 1890.

Cette note prouve la possibilité de reproduire la dégénérescence graisseuse à l'aide d'un virus. — Elle prouve, de plus, la part du terrain, de l'hérédité, de la prédisposition naturelle dans la nature des lésions. — Chez le lapin, la poule, le chien, la grenouille, etc., le virus pyocyanique engendre rarement cette dégénérescence, qui, au contraire, se voit plus souvent chez le chat, dans le

rein de cet animal spécialement. Or, on sait que les cellules des tubuli, dans cette espèce, contiennent des granulations noircissant par l'acide osmique. — *La pathologie ne fait qu'exagérer un état physiologique.*

75. — **Lésions des capsules surrénales dans l'infection**, avec M. Langlois. *Soc. Biol.*, 29 juillet 1895. — Voir aussi la Note de M. Langlois, 21 nov. 1896 : Action des extraits capsulaires sur la pression.

Ces organes offrent des congestions, des hémorragies, des modifications pigmentaires.

Si mon attention a été fixée sur eux, c'est que, en raison de leur propriété d'atténuation vis-à-vis des poisons, propriété analogue à celle du foie, quelques-uns des changements survenus dans ces tissus aggravent le mal, en faisant fléchir une des défenses de l'économie. — Nos expériences ont, d'ailleurs, été pleinement confirmées.

Plus récemment, j'ai constaté, avec M. Langlois, des hypertrophies sous l'action des toxines et surtout une perte de fonction, en ce sens *que l'extrait de capsule, qui élève la pression d'une façon énergique* à l'état normal, *perd plus ou moins cette propriété, si l'on fait agir des toxines.*

La perte d'attributs utiles, l'apparition, dans les capsules, d'éléments plus toxiques (Dubois, Langlois, Charin), quand on les altère par des substances microbiennes, etc. : telles sont les modifications capables peut-être d'expliquer cette singularité, à savoir qu'un animal privé d'une de ces capsules résiste parfois plus fortement à un virus (Voir *Rev. gén. des Sc.*, 1895, et *Soc. Biol.*, 4 juillet 1896).

Il semble donc que, sous l'influence de ces toxines, il se produise des modifications et anatomiques et fonctionnelles. De plus, sous cette influence, ces organes en réaction ajoutent à la somme des poisons une part de toxicité qui contribue à amener la mort.

On a bien là la preuve que cette mort est due en partie à des toxiques nés de l'économie modifiée par les produits bactériens : nul n'ignore l'importance de ces données.

76, — **Lésions nerveuses périphériques ou centrales au cours de l'infection.** *Traité de méd.* Charcot-Bouchard, tome I, chap. VI, et *Traité Path. gén.* de M. Bouchard, tome II, chap. V. — Voir Thomas : *Soc. Biol.*, 9 janv. 1897.

Les altérations nerveuses, au cours des fièvres, sont parfois purement dynamiques; nous l'avons constaté avec M. Babinski. — Nous n'avons décelé aucun changement depuis l'écorce jusqu'aux plaques terminales, jusqu'aux muscles, chez des sujets porteurs de paralysies pyocyaniques; l'emploi des méthodes nouvelles n'a pas donné de meilleurs résultats.

Toutefois, *si l'on introduit le bacille du pus bleu entre les fibrilles d'un tronc nerveux, on voit parfois se développer des lésions dégénératives.*

Les convulsions, les troubles réflexes, sensitifs, s'expliquent par l'imprégnation des cellules cérébrales ou médullaires par les toxines, imprégnation que nous avons constatée.

J'ai vu se développer des crises d'*épilepsie*, crises faciles à provoquer par des pincements de la peau du cou, chez un cobaye qui, six mois avant, avait reçu des toxines diphtériques et subi la section des deux sciatiques; or, chez ce cobaye, j'ai pu constater, grâce à M. Thomas, de *notables lésions centrales*, surtout des *altérations* des cellules médullaires. — On voit aussi diminuer le nombre des affections sans lésion.

77. — **A propos de : L'immunité après lésion locale.** *Soc. Biol.*, 4 mai 1889. **Lésions locales gommeuses chez le cobaye. — Leur mécanisme.** (La lésion locale indique la résistance). *Mal. pyocyanique*, 1889, et *Traité Méd.* Charcot-Bouchard, chap. VI; *Traité Path. gén.* de M. Bouchard, tome II, chap V.

Chez le cobaye, le virus pyocyanique détermine une tumeur qui s'ouvre, s'ulcère, présente une surface sèche, rougeâtre, puis, en général, se cicatrise, guérit. — Voici sa genèse, en deux mots. — La résistance naturelle du sujet en expérience, en s'opposant à la libre sécrétion des toxines, ne permet pas aux produits microbiens de paralyser les dilatateurs, attendu que ces produits, en vertu de cet état incomplet des sécrétions, manquent et de qualité et de quantité; la dilatation, partant la diapédèse, s'opèrent par voie réflexe. — Une fois en dehors des vaisseaux, les globules sont capables de subir l'influence

des germes ou de leurs toxines; la lutte s'engage. — *Grâce à la démonstration des actions vaso-motrices de ces toxines, la genèse des œdèmes, des afflux cellulaires, des congestions, etc., se trouve singulièrement éclairée.*

On conçoit que les microbes, se comportant à la façon de tous les irritants périphériques, déterminent, par voie réflexe, la vaso-dilatation; le bacille pyocyanogène agit de cette manière.

Toutefois, si ce bacille opère dans un milieu favorable, il engendre toutes ses toxines; parmi elles, sont celles qui s'opposent à cette vaso-dilatation. — Si, au contraire, ce milieu est relativement mauvais, les sécrétions sont incomplètes; ces toxines, capables de paralyser les centres dilatateurs, font défaut; l'ectasie survient; avec elle, naissent tous les symptômes diapédétiques ou œdémateux; avec elle, naît la lésion locale.

78. — Variété des lésions rénales dans une même maladie expérimentale. — *Soc. Biol.*, 2 juin 1888.

L'espèce inoculée ne changeant pas, le virus demeurant le même, j'ai relevé les lésions suivantes : *sclérose, hémorragie, infarctus, dégénérescence graisseuse,*



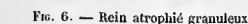


Fig. 6. — Rein atrophié granuleux.



Fig. 7. — Rein avec infarctus.

dégénérescence amyloïde, néphrite parenchymateuse, etc. — Pour expliquer ces variétés, il faut tenir compte de facteurs multiples; parmi ces facteurs la durée de la survie tient une place importante. — *Grâce à ces recherches, un accord s'établit entre des auteurs qui, dans une maladie déterminée, ont décrit, les uns une lésion, les autres une autre altération; grâce à elles, on voit que la lésion ne peut caractériser un processus : l'histoire de la néphrite de la scarlatine décrite de bien des façons différentes correspond à ces données.*

79. — Causes des variétés des lésions d'un même organe dans une même maladie chez nne même espèce animale. *Soc. Biol.*, 8 juillet 1893.

Le rôle de la qualité, de la quantité du virus, de la porte d'entrée, de l'état du système nerveux, est ici mis en évidence : en faisant osciller ces conditions, on fait osciller les résultats.

Au fond, ces résultats ne sont pas aussi surprenants qu'ils le paraissent au début. On dit bien « même virus », « même espèce », « même animal », « même terrain », « même organe ». Mais, qui donc peut soutenir qu'un lapin A est mathématiquement identique à un lapin B ? — Qui donc peut admettre qu'une culture 1 possède le nombre, la virulence, l'homogénéité des bacilles d'une culture 2 ? — Pour les espèces supérieures elles-mêmes, les repas, l'exercice, le repos nocturne, peuvent provoquer des réactions variables ; l'âge, les influences extérieures en font autant, etc.

80. — Les conséqnences tardives de l'infection. (Artério-sclérose. — Rein scléreux. — Hypertrophie du ventricule gauche.) — *Maladie pyocyanique*, 1889, et *Traité Path. gén.* de M. Bouchard, tome II. *Acad. Sc.*, 4 juin 1888.

Les malades en puissance d'infection sont assez nombreux ; néanmoins, ils deviennent rares, si on les compare à ceux qui se plaignent d'une affection qui s'est développée plus ou moins longtemps après une maladie virulente. — On rencontre plus d'individus atteints d'endocardite, de néphrite chroniques, que de fièvre aiguë.

Je me suis efforcé de reproduire *expérimentalement* les conditions de la genèse de ces affections *suites des processus infectieux*.

Dans les laboratoires de bactériologie ou de pathologie expérimentale, on connaît, à peu près exclusivement, les accidents rapides de l'infection. — On inocule les agents pathogènes, puis on observe, en général, les phénomènes qui naissent plus ou moins promptement ; ce sont là d'incontestables avantages, que j'ai utilisés autant que j'ai pu. — Cependant, si on garde longtemps les animaux, durant des mois, des années, on se rapproche d'une série de conditions de la pathologie humaine. *Chez l'homme, en effet, la scarlatine, la diphtérie, la*

fièvre typhoïde, peuvent finir, laissant, à leur suite, des néphrites, des paralysies, des endocardites, lésions de tous les jours; germe et toxines sont disparu,

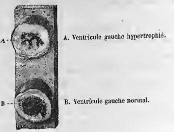


Fig. 8 et 9. — Coupes perpendiculaires au grand diamètre.

c'est l'élément anatomique troublé qui continue à évoluer dans le sens pathologique : c'est là la médecine courante. — Mes expériences mettent en lumière la genèse de ces désordres en les reproduisant.

Ayant conservé des lapins guéris d'une infection rendue bénigne artificiellement, j'ai vu se développer des paralysies avec des rétractions tendineuses; j'ai vu évoluer des scléroses des vaisseaux, des scléroses du rein, des hypertrophies cardiaques, portant, avec prédilection, sur le ventricule gauche; j'ai vu apparaître la dégénérescence amyloïde, des troubles généraux aboutissant à une véritable cachexie. — Les sujets atteints succombaient à ces troubles, qui avaient pour point de départ le fonctionnement d'un bacille; toutefois, la mort survenait à une période où, dans les tissus, on ne trouvait plus ni ce bacille, ni ces sécrétions.

Il me sera peut-être permis d'ajouter que, *depuis l'apparition de cette note, plusieurs découvertes de cet ordre ont été réalisées*, à l'aide de techniques plus ou moins différentes, *mais en s'inspirant des recommandations que j'avais formulées*. — L'ensemble de ces faits atteste, en outre, l'*importance des réactions cellulaires; ma note insiste sur ce côté de la question dès* 1888; *or, on sait quelle large place tiennent aujourd'hui ces réactions* — Nos cellules, une fois déviées de leur nutrition normale par le processus infectieux, continuent leur développement pathologique, alors même que ce processus a fini d'agir; c'est

là ce qui fait que l'auto-intoxication s'ajoute à l'intoxication microbienne. — *Les germes, les toxines interviennent à titre de moteurs initiaux, à la façon d'un choc; ces moteurs, ce choc, disparaissent : la pathologie cellulaire poursuit son œuvre.* — *Si j'attache à ces expériences une certaine importance, c'est que les conditions réalisées par elles sont celles que nous offre la médecine de tous les jours; même quand le microbe est en cause, la cellule a sa part souvent prépondérante, surtout à un moment donné; on sait, plus spécialement, le rôle de la sclérose vasculaire.*

On observe là ce qui se passe chez l'alcoolique qui cesse ses excès trop tard, lorsque le foie est déjà fortement sclérosé; ce foie n'en poursuit pas moins son évolution morbide.

De ces données théoriques il est aisé de conclure, au point de vue pratique, qu'il convient de ne pas s'attarder à faire usage des spécifiques contre un microbe qui n'existe plus. — Peut-être est-ce là le secret de l'échec du mercure, des iodures dans la thérapeutique du tabès ?

En tous cas, le ventricule gauche hypertrophié de la fig. 8, avec vaisseaux durs, reins petits, scléreux, constitue un type classique entre tous; le processus, à cette période d'évolution, est aussi peu infectieux que possible[1] : *c'est la pathologie cellulaire réalisée, placée en pleine lumière.*

RÉSUMÉ. — Pathogénie des lésions de l'infection. Anatomie pathologique expérimentale. — Évolution des accidents.

Tels sont les principaux résultats obtenus en matière d'anatomie pathologique générale de l'infection.

Là encore ce qui m'a préoccupé, c'est la pathogénie, c'est l'étude du mécanisme des lésions, c'est la notion de l'intervention des toxines dans la genèse de ces lésions, prises une à une, successivement, comme pour les symptômes : *c'est l'idée de mettre la bactériologie au service de l'anatomie pathologique expérimentale.*

1. Les germes disparaissent; les toxines s'éliminent; toutefois, les corps, tels que des éléments dits bactéricides ou anti-toxiques, produits par les tissus en réaction sous l'influence des vaccins figurés ou solubles, ces corps, sans cesse engendrés, demeurent présents pendant un temps souvent considérable; ils circulent; ils s'éliminent. — Peut-être sont-ils, pour une part, la cause de différents désordres? Des expériences poursuivies portent à le croire.

A coup sûr, les infarctus, les embolies, font partie de cet ensemble de lésions; en les réalisant, les germes réalisent des modifications propres à agir sur les tissus environnants. Toutefois, ces modifications sont rares, exceptionnelles; je les ai fait apparaître dans le rein surtout; mais les bactéries elles-mêmes doivent être présentes; il faut, ordinairement, dans les vaisseaux, des êtres vivants.

En revanche, *à l'aide de liquides microbiens stériles, j'ai provoqué une foule de désordres anatomiques* du côté du *tube digestif*, des *voies urinaires*, des *poumons*, de la *circulation*, de la *peau*, du *système nerveux*, etc., et cela à une *époque où l'obscurité régnait sur ces questions*.

Pour ces lésions, plus encore peut-être que pour les symptômes, il est indispensable, si l'on veut pénétrer dans la connaissance du mécanisme des changements qui s'opèrent au sein des tissus, il est indispensable d'aller au delà de la formule générale : *en injectant des toxines, on crée des lésions*; il faut ne pas se limiter à son application.

Nombre de ces désordres sont la conséquence des anémies ou des congestions locales, anémies ou congestions en rapport avec le pouvoir vaso-moteur des produits solubles, pouvoir mis en évidence par nos expériences.

D'autre part, *rien ne se révèle sans la participation de la cellule*. — L'existence des bactéries ne saurait suffire; le mal exige la souffrance de cette cellule, comme lorsque la cause dérive des effets de l'alcool, du froid, du traumatisme, des divers facteurs étiologiques.

A l'exemple de ces facteurs, *microphytes et sécrétions spécifiques peuvent disparaître sans que, en dépit de cette disparition, l'affection soit terminée*. — *La pathologie cellulaire, fondement de l'édifice, pierre angulaire de la médecine expérimentale, poursuit son œuvre.*

En somme, si on jette un coup d'œil d'ensemble sur ces études de pathogénie, sur *ces recherches qui ont en vue la connaissance du mécanisme des désordres principaux de l'infection*, on voit, comme nous l'avons dit, que *les germes, pour les réaliser, usent surtout de leurs toxines.*

Ces toxines vont impressionner les tissus, les appareils, les organes; elles perturbent leur jeu normal; elles les irritent; elles les obligent à se plaindre. — *Les propriétés vaso-motrices de ces toxines*, nous le répétons, *tiennent, à cet égard, une place considérable.*

Il est clair que, dans le cas où les bactéries sont présentes, une part est à réserver à la concurrence vitale, aux embolies ; cette part ne se retrouve pas, quand on use des toxines.

Il importe, proclamons-le à nouveau, il importe en pareille matière, en raison de la rapidité excessive des progrès, de se reporter à l'époque où les découvertes ont eu lieu.

Si on veut bien tenir compte de ces sortes de points de repère, on accordera que, *dans aucune maladie, le rôle des produits solubles n'a été mis en évidence aussi clairement que dans la maladie pyocyanique : avec aucune toxine, on n'a fait apparaître plus de symptômes, plus de lésions.*

Aujourd'hui toutes ces notions sont absolument classiques. Dire que pour créer l'albuminurie, l'hyperthermie, la fièvre, la diarrhée, les palpitations, etc., ou une néphrite, une entérite, une hépatite, etc., les germes usent de leurs sécrétions, c'est faire une affirmation acceptée à l'avance.

On me permettra donc de rappeler que les premières démonstrations sont celles que j'ai réalisées au laboratoire de pathologie générale de la Faculté de médecine de Paris. — Le fait de la poule somnolente de M. Pasteur constitue l'unique observation antérieure ; or, nous avons vu les critiques adressées à cette observation.

De 1886 à 1896, *je me suis appliqué à placer en lumière ce rôle des toxines, m'attaquant successivement à l'étude de chacun des principaux symptômes, des principales lésions de l'infection*, attendu que, si les microbes agissent, comme je l'ai prouvé, par ces toxines, c'est que ces toxines possèdent des propriétés capables de troubler l'organisme fonctionnellement, anatomiquement, chimiquement.

Je ne me suis pas borné à faire apparaître ces symptômes, ces lésions, à prouver leur nature toxique. — Dans la mesure de mes forces, j'ai tenté d'éclaircir leur mécanisme intime, en décelant la présence des poisons microbiens dans les tissus, leur passage au travers des muqueuses ou des séreuses, en enregistrant les propriétés vaso-motrices de ces poisons microbiens, en associant à ces agents les principes issus de la vie des microphytes venus secondairement ou de l'évolution de nos propres cellules, cellules dont à chaque instant j'ai proclamé, avec preuves à l'appui, les analogies avec les éléments parasitaires.

Je me suis efforcé, en définitive, de poursuivre systématiquement la mise en évidence de la théorie dite des produits solubles.

Il y a là une œuvre d'ensemble qui m'a coûté et du temps et de la peine, qui a éclairé nombre de questions, qui a réalisé une foule d'accidents, qui, grâce à ces reproductions, a permis d'analyser bien des détails, puis, d'opérer des synthèses. — L'avantage du laboratoire, pour une part, consiste à pouvoir créer un phénomène à l'heure voulue, au jour dit, pour le suivre dans son évolution.

Quand on connaît l'agent pathogène d'une maladie, quand on sait quelles sont les causes propres à agir sur son développement, quand on a mis en évidence et les symptômes et les lésions que détermine cet agent, on est conduit à étudier la *marche*, le *développement*, la *terminaison* de ces symptômes, de ces lésions.

A ces points de vue, le *virus pyocyanique* a été utilisé par le professeur Bouchard comme par moi pour montrer l'*influence des quantités de ce virus sur la gravité*, sur la *rapidité* du mal. (Voir « Leçons sur la thérapeutique des maladies infectieuses » et mon article du *Traité de Médecine* et du *Traité de Pathologie générale*)[1].

J'ai également fait voir que ce virus permet de réaliser une infection *aiguë* ou *chronique* suivant les *doses*, suivant la *virulence*, suivant la *résistance du terrain*. (Voir paragraphe 79, 80, « Les suites éloignées de l'infection ».) — Dans cette observation la lenteur de l'évolution est, en partie, réglée par l'immunisation incomplète.

1. Depuis que j'ai mis en évidence les facilités d'étude inhérentes au virus pyocyanique, dans de nombreux laboratoires on a fait usage de ce virus. — Il ne m'appartient pas de rappeler toutes les découvertes réalisées, en dehors de moi, à l'aide de ce bacille : ce que je sais, c'est que, sur la demande de beaucoup de savants, j'ai dû leur adresser, en France, plus encore à l'étranger, et cela un grand nombre de fois, des cultures de ce bacille.

CHAPITRE V

L'IMMUNITE — IMMUNITÉ EXPÉRIMENTALE

MISE EN ÉVIDENCE DES VACCINS SOLUBLES

La question de l'immunité a été, de ma part, l'objet d'une série de travaux. — Comme pour les symptômes, comme pour les lésions, j'ai en premier lieu *reproduit cette immunité*; j'ai cherché les procédés les plus propres à la réaliser sans inconvénient. — En possession de ces procédés, j'ai abordé l'étude de son *mécanisme.*

Des deux principales théories formulées pour expliquer la genèse de cette immunité, à l'époque où j'ai commencé à aborder cette question, l'une, soutenue par *M. Pasteur*, voulait que l'état réfractaire résultât de l'*épuisement* du milieu, de la consommation par les microbes de principes nécessaires à leur évolution. — Une seconde atteinte devenait dès lors impossible, cette consommation, cette soustraction, réalisées à l'heure de la première maladie, ne permettant plus la pullulation des germes (*Acad. Sc.*, 9 fév.; 26 avril; 3 mai 1880).

Dans l'autre théorie, la vaccination était rattachée à l'introduction au sein de l'économie de principes engendrés par la vie des microphytes : *M. Chauveau* estima démontrer la réalité de cette doctrine, dite *doctrine de l'addition.* — Ce maître éminent fit remarquer que les agneaux nés de brebis charbonneuses offrent, vis-à-vis de cette maladie, une certaine résistance. — Considérant le placenta comme un filtre infranchissable pour les éléments figurés, pour les agents pathogènes vivants, pour la bactéridie, il pensa que cette vaccination était la conséquence du passage des produits solubles, créés par cette bactéridie, de la mère au fœtus (*Acad. Sc.*, 19 juillet 1880).

On sait que les découvertes ultérieures ont montré que cet organe placentaire n'est nullement imperméable aux infiniment petits. — *Cette constatation a porté atteinte à la rigueur de la démonstration.*

Toussaint, en injectant du sang charbonneux chauffé à 58°, fit apparaître l'immunisation. — Il estima qu'elle était due aux substances dissoutes dans ce sang, croyant que la chaleur avait anéanti tout corps vivant (*Acad. Sc.*, 12 juillet 1880).

En prouvant qu'il n'en était rien, que cette température ne suffisait pas, on a établi le peu de solidité de cette conclusion.

C'est à cette époque que *Salmon et Smith* sont parvenus à vacciner, contre le choléra des porcs, avec des toxines stérilisées. — Pourtant, il semble que leurs expériences n'ont pas été réalisées dans des conditions exemptes de tout reproche. *Ces savants n'ont chauffé qu'entre 56° et 60°, températures avoisinant précisément celles des recherches de Toussaint, températures impuissantes à détruire l'ensemble des germes, surtout les sporogènes, températures insuffisantes dans ce cas particulier.* — Il convient cependant de reconnaître que ces expérimentateurs ont cru démontrer, par des ensemencements restés infructueux, que leurs cultures, après chauffage, étaient stériles. *Mais cette démonstration n'a rien d'absolu*, car Maximovitch a prouvé que, si les microbes ont subi de graves causes de détérioration, ils peuvent devenir incapables de se multiplier dans les milieux inertes, *in vitro*, même si la teneur du liquide n'est pas défavorable, alors qu'ils évoluent dans l'animal. — De plus pour établir, d'une façon indiscutable, qu'un liquide supposé pauvre en éléments figurés n'en contient plus aucun, il faudrait en pleine rigueur le semer entièrement. — Il est également permis de remarquer que c'est au pigeon seul que Salmon et Smith ont conféré l'immunité; or, cet animal est, de leur propre aveu, à la limite de la réceptivité.

Woolridge, traitant le charbon par des extraits de thymus, de testicules de veau, aurait obtenu par filtration des substances vaccinantes. — Toutefois, d'une part, il ne s'agit pas là d'éléments d'origine bactérienne; d'autre part, jamais on n'a pu réaliser, en suivant ce procédé, la création de l'immunité vis-à-vis de la bactéridie. — Cet auteur affirme, d'un autre côté, avoir pratiqué, *au même instant*, avec succès, et l'inoculation positive de ce germe et l'injection de toxines charbonneuses rendant immédiatement l'animal invulnérable. — Personne n'a, jusqu'à ce jour, observé, *avec cette bactéridie*, des faits semblables; au contraire, si ces produits solubles pénètrent au moment où l'on introduit l'agent pathogène, loin de protéger, ils aggravent le mal :

il n'y a guère que les sérums, que les humeurs des vaccinés qui permettent d'obtenir des résultats immédiats. — *Il y a donc lieu de formuler des réserves, quel que soit, d'ailleurs, l'incontestable mérite de cet expérimentateur anglais.* — Jusque-là, on ne trouve pas de démonstration échappant à la critique, permettant d'affirmer la possibilité de vacciner en injectant des produits microbiens solubles privés de tout élément vivant.

81. — **Sur les procédés capables d'augmenter la résistance à l'action des microbes** (Découverte de la vaccination par les produits solubles microbiens). *Acad. Sc.*, 24 octobre 1887.

Si j'insiste sur cette question d'historique, c'est que cette vaccination par les produits solubles est une des données fondamentales, la base des processus bactériologiques. — Le 24 octobre 1887, le professeur Bouchard a déposé, sur le bureau de l'Académie des Sciences, une Note dans laquelle j'indiquais *la possibilité de vacciner, de rendre la résistance plus ou moins complète, plus ou moins durable, en injectant au préalable les produits solubles des cultures, chauffés à* 115°, *ou filtrés à la bougie de porcelaine, c'est-à-dire parfaitement stérilisés.*

Ces expériences n'ont jamais été attaquées. A l'heure présente, je ne vois pas encore par quelle fissure l'erreur aurait pu se glisser, d'autant plus que les confirmations ne se sont pas fait attendre.

Deux mois après, en décembre de la même année, MM. Roux et Chamberland, confirmant cette doctrine, annoncèrent que l'on réussissait à faire apparaître l'immunité contre le germe de l'œdème malin, en se servant des humeurs des animaux tués par ce germe, humeurs renfermant les produits solubles issus du fonctionnement de ce germe.

Pour le charbon symptomatique, pour la fièvre typhoïde, pour les infections expérimentales attribuables au pneumocoque, au streptocoque, etc., en moins de dix-huit mois après ma communication, des démonstrations analogues furent faites.

La possibilité de vacciner, en suivant les procédés, dont j'ai le premier, établi la réalité par des expériences demeurées intactes, est aujourd'hui établie pour 16 maladies, *tandis qu'avant mes recherches, des tentatives incomplètes, n'ayant pas entraîné la conviction, n'avaient concerné que* 2 *affections.*

C'est aux toxines, aux sécrétions bactériennes que l'on s'adresse encore le plus souvent, à l'heure présente, pour réaliser l'état réfractaire, pour provoquer l'apparition des substances soit bactéricides, soit antitoxiques, dont on se sert ensuite, dans la diphtérie, dans le tétanos, par exemple, pour traiter ces infections.

En raison de la généralisation de ce procédé, en raison des services qu'il rend, en raison de son importance fondamentale, sa mise en évidence comportait donc un grand intérêt. — Vacciner avec des germes atténués est, d'ailleurs, moins sûr. — Si l'atténuation est trop forte, ces germes sont inactifs; si elle est trop faible, il en résulte une vraie maladie.

82; 83. — **Sur l'élimination par les urines des produits solubles vaccinants fabriqués par les microbes in vitro**, avec M. Ruffer; *Acad. Sc.*, 15 octobre 1888. — **Modifications nutritives des cellules dépendant des toxines**; *Arch. Phy.*, 1895. — (Les toxines ne persistent pas dans l'économie. — Produits bactéricides créés par l'organisme. — Sérothérapie. — Défense de l'organisme). — *Mal. pyocy.*, 1889. *Traité de médecine* Charcot-Bouchard, vol. I, ch. X, XI; *Traité Pathol. générale* de Bouchard, t. II, ch. XI; *Soc. Biol.*, 20 octobre 1888.

Avoir prouvé que l'injection des toxines fait naître l'immunité, c'est avoir introduit, je pense, une notion d'une certaine importance, qui conduit à vacciner aisément, avec plus de sécurité, je l'ai remarqué, qu'en utilisant les germes atténués, une notion qui conduit à *obtenir des sérums protecteurs, curateurs*.

Toutefois, le dernier mot n'est pas dit. — On arrive à se demander par quels procédés ces toxines introduites créent l'état réfactaire.

La première idée porte à supposer qu'elles interviennent à la façon des antiseptiques qu'on dépose dans un bouillon de culture. — Cette idée ne résiste pas à l'examen; nous l'avons prouvé, M. Bouchard et moi.

En premier lieu, on ne saurait comparer l'économie vivante, pourvue d'organes de transformation, d'élimination, à un vase inerte, fermé.

En second lieu, les toxines introduites s'échappent, comme s'échappent les médicaments. — M. Bouchard, en reproduisant la paralysie pyocyanique avec les urines des lapins qui avaient reçu les toxines du bacille pyocyanique (1889), avant tout autre, a mis en évidence cette élimination, attendu que si ces urines provoquent les troubles que causent ces toxines, c'est parce

qu'elles les contiennent. — MM. Roux et Yersin ont confirmé cette découverte dans leurs études sur la diphtérie.

D'autre part, avec Rüffer, j'ai établi qu'au bout de quinze jours cette élimination prend fin; un savant allemand, C. Fränkel, a vérifié cette assertion. — Cette durée d'élimination est d'ailleurs variable, on le comprend aisément.

Or, l'immunité n'existe pas au moment où l'animal possède la plus grande quantité de ces produits vaccinants, à savoir au moment où l'on vient de les injecter; à ce moment il est au contraire prédisposé, comme je l'ai vu, à la suite du professeur Bouchard. Cette immunité n'apparaît que vers le quatrième ou le sixième jour; *elle se poursuit longtemps après, alors que ces produits vaccinants ont disparu. — Il n'y a donc pas de relation directe entre cette immunité et la présence de ces produits; autrement dit ces produits n'agissent point par eux-mêmes. — Voilà ce qui a été établi par M. Bouchard et par moi, grâce aux études réalisées à l'aide du bacille pyocyanogène.* — Voilà, pourtant, ce que quelques-uns croient découvrir à nouveau.

Dès lors il convenait de rechercher ce qui se passe chez les vaccinés.

Longtemps, les recherches sont demeurées négatives. — On cultivait le microbe, contre lequel on avait prémuni, dans des bouillons faits, les uns avec des tissus de sujets sains, les autres avec des tissus de réfractaires; on ne voyait aucune différence, et cela parce que, pour stériliser ces bouillons, on les chauffait, détruisant ainsi, on l'a vu plus tard, les principes protecteurs créés par la vaccination.

Fodor, le premier, puis Grohman, Nuttal, Nissen, etc., ont reconnu que les germes poussent moins bien dans les humeurs des réfractaires, si l'on ne porte pas ces humeurs au delà de 55°. Cependant, dans un de ses travaux, *Nissen conclut en disant que ces différences sont peu sensibles, inconstantes; le doute peut subsister relativement à ces différences entre les plasmas des animaux rendus résistants et ceux des animaux sains.*

C'est *à ce moment* que j'ai repris la question, avec M. Roger. Nous avons montré que *le bacille pyocyanogène cultivé dans le sérum des lapins vaccinés pullule moins abondamment, varie ses formes et surtout sécrète moins de pigment.* (Voir paragr. 85, 86, jusqu'à 90).

C'est qu'en effet, et c'est là un point important que nous avons mis en

évidence, les modifications humorales des vaccinés n'agissent pas sur les germes avec l'énergie des antiseptiques puissants, du sublimé, par exemple; s'il en était ainsi, nos cellules seraient les premières à s'en plaindre; la vaccination, loin d'être utile, serait désastreuse. Ces modifications sont la conséquence de l'apparition des éléments dits bactéricides ou antitoxiques; ces éléments interviennent d'une manière plus ou moins vive, suivant l'intensité de la vaccination, l'immunité ayant tous les degrés; parfois, ils ne font varier que les fonctions les plus délicates, les plus contingentes. Or, nous avons vu que, pour ce bacille pyocyanogène, on influence son pouvoir chromogène avant de toucher à sa reproduction; c'est ainsi que les antiseptiques exercent leur action; nous l'avons démontré (voir paragr. 4). — *Voilà pourquoi il nous a été donné de mettre en lumière avec certitude ce pouvoir bactéricide.*

Nissen comptait, à l'aide de la méthode des colonies en plaques, le nombre des microbes développés soit dans le sérum des témoins, soit dans celui des vaccinés; il lui arrivait de ne pas trouver de différences toujours nettes. — Nous savons aujourd'hui pourquoi. Nous savons que ce défaut de différence tient à l'insuffisance d'action des substances germicides ou antitoxiques. Dans nos expériences, au contraire, alors même que le nombre n'était pas changé, grâce à la sensibilité des attributs pigmentaires, nous avons pu affirmer définitivement que, chez les vaccinés, les bactéries rencontrent des conditions peu favorables à leur libre évolution, attendu que, remarquons-le, *tarir les sécrétions constitue un résultat considérable, ces bactéries agissant par ces sécrétions;* leur présence est chose secondaire, si elles sont inactives.

J'ai donc contribué à établir, à un moment de doute, et à coup sûr le premier en France, que la vaccination fait naître des substances qui, dans les plasmas, s'opposent à la libre pullulation, à la libre sécrétion des bactéries. Dès lors, les poisons font défaut; ils manquent de qualité comme de quantité pour réaliser les désordres morbides; dès lors, le mal avorte; dès lors, les germes atténués deviennent plus aisément la proie des phagocytes. Ce sont là des faits que j'ai constatés.

Je crois à la phagocytose que j'ai vue; je ne marchande pas mon adhésion à cette belle théorie; mais je pense que, le plus souvent, son intervention est précédée ou accompagnée de modifications dues aux états bactéricides ou antitoxiques des humeurs, ou à d'autres facteurs.

Ces états bactéricides dépendent de l'apparition de principes nouveaux qui

n'existent pas avant la vaccination. — Ces principes ne peuvent venir que du dehors ou de l'organisme.

L'origine extérieure comporte la possibilité de leur introduction avec les toxines vaccinantes. — Nous avons prouvé, M. Bouchard et moi, que cette hypothèse est inadmissible.

J'ai achevé de le démontrer en remarquant que les éléments bactéricides ne supportent pas la chaleur à 100° et au delà, tandis que certaines toxines vaccinantes la supportent.

Donc ces éléments sont engendrés par la vie de nos cellules, vie modifiée par le passage de ces toxines vaccinantes.

Cette manière de concevoir l'immunité, établie sur des expériences réalisées pour la première fois à l'aide du virus pyocyanique, constitue la théorie la plus universellement admise, du moins dans son ensemble.

On connaît les conséquences pratiques de cette façon de concevoir les choses. — MM. Richet et Héricourt ont traité des maladies, en injectant le sang des êtres réfractaires à ces maladies ; à ces auteurs revient l'honneur de l'application de l'hématothérapie. — M. Bouchard le premier a indiqué, *en usant du virus pyocyanique, qu'il suffit de faire usage du sérum* (1), au lieu d'introduire le liquide sanguin en nature. (*Soc. Biol.*, 7 juin 1890.)

On sait ce qu'est devenue la sérothérapie, qui a ses origines dans les faits indiqués, plus encore dans la découverte capitale de Behring.

Nous savions que les humeurs des animaux, par le fait de la vaccination, deviennent impropres à l'évolution des germes vivants ; Behring a montré que ces humeurs, du moins dans la diphtérie, le tétanos, détruisent non seulement ces germes vivants, mais s'opposent aux effets de leurs poisons inertes. — On est allé plus loin ; on a franchi l'enceinte du laboratoire.

A la suite de Behring, divers chercheurs, Heubner, Erhlich, Kossel, Wassermann, Aronsohn, etc., ont appliqué à l'homme cette méthode ; leur succès a conduit, il y a près de deux ans, à la préparation de ce sérum par les fabriques allemandes de Hœchst, fabriques qui fournissent ce sérum en quantité. — En France, Roux, Martin, Chaillou, à la suite d'intéressants contrôles, ont

1. Dans un remarquable travail « *Les prétendues vaccinations par le sang* », le professeur Bouchard, dès 1891, a exposé le mécanisme de ces prétendues vaccinations, de ces guérisons par les humeurs des réfractaires. — Nombre d'auteurs feraient sagement, en lisant ce travail ; cette lecture leur éviterait la peine de réaliser des découvertes.

développé ces procédés avec un rare talent : *personnellement, j'en ai usé en me servant le premier du sérum anti-streptococcique, du sérum agissant sur les tuberculoses locales.*

Telle est, dans ses grandes lignes, l'histoire de la défense de l'économie par les humeurs des sujets réfractaires. — *J'estime que mes recherches ne sont pas demeurées étrangères à ce mouvement, soit en donnant, pour la première fois d'une façon définitive, la faculté de vacciner par les toxines, soit en démontrant définitivement la réalité des principes bactéricides, leur présence dans les humeurs des immunisés, soit en établissant, avec M. Bouchard, que ces principes viennent des cellules* (notion à peine soupçonnée à cette époque), *que le sérum les contient, que ce sérum injecté permet de combattre le mal*, etc.

Je ne ferai qu'une remarque. — Quand on injecte ces produits, on empêche, dans une certaine mesure, l'éclosion des accidents prochains, paralytiques ou autres. Toutefois, si on conserve longtemps les animaux traités, on peut voir quelques-uns d'entre eux, au bout d'un temps qui, pour l'homme, correspond à 3, 6, 10 ans, devenir cachectiques, offrir des troubles divers. C'est qu'en effet ces produits sont complexes; ils renferment ce que l'on sait, surtout ce que l'on ne sait pas. — Il est à souhaiter que la chimie apporte quelque clarté, permette d'isoler des substances pures.

84. — **Note sur le développement des microbes pathogènes dans le sérum des animaux vaccinés.** *Soc. Biol.*, 23 novembre 1889, avec M. Roger. — Action du sérum des animaux malades ou vaccinés sur les microbes pathogènes. *Acad. sc.*, 4 novembre 1889. — Voir aussi *Soc. Biol.*, 5 décembre 1896. — Remarques sur le phénomène d'agglutination à propos de la communication de M. Nicolas. (*Découverte de la séro-réaction, des propriétés agglutinantes du sérum*).

Nissen, en terminant le compte rendu de ses expériences relatives aux différences observées entre les cultures des germes dans le sérum des réfractaires et les cultures poursuivies dans le sérum des non-réfractaires, concluait que les résultats manquaient de netteté, que parfois le nombre ne variait pas d'une façon décisive.

J'ai montré, je l'ai dit, que, si ce nombre n'était pas influencé, *la qualité pouvait l'être.* — *Grâce à la délicatesse de la fonction chromogène du bacille pyocyanique, j'ai mis en évidence cette importante donnée.*

Dans les plasmas de ces réfractaires, si le pouvoir bactéricide est profond, la quantité des microphytes est plus faible. Si ce pouvoir bactéricide en rapport avec le degré de la vaccination est moins marqué, il y a tout autant de microphytes, *mais ils fabriquent moins de produits*; leurs formes sont anormales. — *Or, il suffit de toucher aux sécrétions pour empêcher le mal*, ou, tout au moins, pour faire fléchir sa gravité, la virulence dépendant des sécrétions.

Ces recherches ont définitivement fait admettre la réalité des substances microbicides, qui agissent, à quelques égards, comme des antiseptiques.

Sans doutes ces termes *microbicide*, *bactéricide*, sont inexacts au point de vue grammatical; j'ai insisté sur ce point (voir *Traité de médecine*, vol. I, chap. XI); les germes sont rarement tués. Toutefois ils sont toujours altérés; or, c'est là le fait important, capital: il faut, avant tout, donner à l'économie le temps de réagir.

Si l'on veut bien se reporter aux descriptions que nous avons données, on verra que, dès cette époque, nous avons dit que *dans le sérum des animaux malades ou immunisés, les bacilles se réunissent en amas, en îlots, on verra que notre description se rapproche complètement de celle qu'a formulée M. Widal à propos du séro-diagnostic*. — Nous ne revendiquons en rien l'application faite par cet auteur; toutefois nous pensons que le phénomène sur lequel est basé ce séro-diagnostic n'est autre que celui que nous avons signalé: le mérite de M. Widal est d'en avoir tiré une déduction pratique, fait qui prouve, une fois de plus, la grande utilité des recherches expérimentales. — Notre conception, *qui fait de cette réaction une réaction de défense*, me paraît être l'expression de la vérité, par cette simple raison que cette réaction se révèle chez des animaux vaccinés, sans avoir jamais été soumis aux atteintes du virus aigu. — De plus, Nicolas a prouvé que le sérum qui jouit de ces attributs atténue les germes, notion en faveur de notre théorie.

D'ailleurs, cette réaction pourrait être le résultat des deux processus; mais il est à remarquer que, dès le début de l'infection, l'économie réagit, lutte, se défend; un phénomène constaté à ce moment peut très bien être la conséquence de cette tendance à la lutte, *per hoc, non propter hoc : Nous maintenons donc pleinement et le fait découvert par nous et notre interprétation.*

85, 86, 87. — Évolution des microbes chez les animaux vaccinés. *Soc. Biol.*, 9 novembre 1889. — Voir aussi : Réflexions à propos de la communication de MM. Richet et Héricourt sur les effets de la transfusion du sang de chien au lapin sur l'évolution de la tuberculose. — Expériences de M. Bouchard, par M. Charrin. *Soc. Biol.* 7 juin 1890. — A propos de l'immunité. *Soc. Biol.*, 7 juin 1890.

On a objecté que ces qualités bactéricides n'existent pas dans l'organisme, qu'elles se produisent in vitro.

Cette objection se comprend mal, car on ne voit pas pourquoi ces qualités naîtraient dans le tube qui renferme le sérum des réfractaires, sans se révéler dans celui qui contient l'humeur des sujets normaux; ces deux sérums, ces deux humeurs sont, en effet, préparés dans des conditions identiques.

Toutefois, j'ai pensé qu'il convenait de répondre directement. — J'ai introduit un centimètre cube de culture pyocyanique sous la peau d'une série de lapins sains et de lapins rendus réfractaires. — Puis, de dix en dix minutes, j'ai recueilli, aux points inoculés, une goutte de sérosité aussitôt semée.

Dès la première heure, *avant toute phagocytose*, on voit les germes puisés chez les réfractaires se reproduire moins vivement, fabriquer parfois moins de pigment; ils sont souvent atténués dans leurs sécrétions, dans leur pullulation. — Cette atténuation ne peut être que l'œuvre des plasmas : *aujourd'hui tout le monde admet cette atténuation extra-cellulaire* (*une des bases de la sérothérapie*), *que j'étais seul en France à soutenir à cette époque* (il suffit, pour le prouver, de se reporter aux articles publiés sur ces questions dans la *Sem. médic.*, par M. Metchnikoff et par moi); *je me basais et sur des expériences faites in vitro et sur des constatations opérées chez l'animal vivant.*

Dans mes remarques du 7 juin 1890 (*Soc. Biol.*), je fais savoir, en m'appuyant sur des expériences de M. Bouchard faites à l'aide du virus pyocyanique, que le *sérum seul* suffit; on employait avant le sang total.

88. — **Atténuation des virus dans le sang des vaccinés.** *Soc. Biol.* 2 juillet 1892, avec M. Roger.

89, 90. — **Rôle du sérum dans le mécanisme de l'immunité**, avec M. Roger; *Soc. Biol.*, 3 décembre 1892. — **Les microbes chez les vaccinés.** *Congrès de Lyon*, octobre 1894; *Traité de Pathol. genér.* de M. Bouchard, tome II, chap. XI. — *Gaz. heb.*, 20 décembre 1889 : Les propriétés microbicides du sérum.

J'ai constaté que les germes s'atténuent et dans le sang in vitro, *et dans la circulation des sujets réfractaires.*

J'ai mis en évidence, d'une façon nette, les modifications réalisées par les bactéries chez les vaccinés.

On dépose 1 centim. cube de culture pyocyanique active dans de petites vessies en collodion, dont les parois nettement perméables aux humeurs ne laissent passer aucune cellule, aucun phagocyte. — On place, dans ces vessies, un peu de bouillon nutritif, afin d'éviter l'objection adressée à Pekelharing, à savoir que les modifications survenues dans ces récipients sont attribuables au manque d'aliments. — On introduit ces vessies dans le tissu cellulaire souscutané ou dans le péritoine des vaccinés et des témoins.

Au bout de 12, 24, 48 heures et plus, on les retire et on constate que ces vessies, chez les vaccinés, contiennent des bacilles plus grêles, plus allongés, moins nombreux, moins actifs, donnant quelquefois moins de pigment.

D'autre part, si après avoir placé de la culture vivante sous la peau de plusieurs vaccinés et de plusieurs non vaccinés, on met à mort des lapins des deux séries, si on sème le foie, les reins, la rate, le sang des uns et des autres, on obtient, *avec les tissus des réfractaires, des cultures moins abondantes, souvent stériles, le plus ordinairement dépourvues de matière colorante.*

Les bacilles inoculés sous la peau, chez ces réfractaires, sont détruits dans le foyer de l'inoculation, d'abord, par les humeurs qui les altèrent, les détériorent, puis, par les phagocytes, car, chez ces réfractaires, il se produit un afflux cellulaire énorme autour des bacilles déposés. — *Ainsi la différence porte et sur la qualité et sur la quantité du virus.* — Il existe, *en médecine expérimentale*, peu de questions aussi importantes que celle de l'évolution des germes chez les sujets rendus réfractaires; *aussi je me permets de mettre en*

relief les services rendus, à cet égard, par le virus pyocyanique, les résultats obtenus, résultats *qui constituent aujourd'hui des notions classiques*.

Dans la note du 3 décembre 1892 (Rôle du sérum dans le mécanisme de l'immunité), je réponds à des objections de Metchnikoff ; je montre en particulier que l'action du sérum sur les virus se produit dans l'économie vivante, non seulement in vitro ; je montre qu'elle commence en dehors ou plutôt avant l'intervention de leucocytes phagocytaires, dont je nie pas du reste, la mise en jeu ; je montre avec détails et de nouveau les modifications imposées par ce sérum à la forme, aux sécrétions, aux fonctions, à la disposition (agglutination) des bactéries.

Je désire qu'on relise ces notes et surtout les articles que j'ai publiés à cette époque dans la Semaine médicale (*véritable polémique scientifique*), *on verra que seul, en France, je soutenais l'importance de ces sérums dans le mécanisme de la défense, leur action d'atténuation sur les virus, notion que Behring devait magistralement compléter par sa découverte des antitoxines ; si je n'ai pas vu ces attributs vis-à-vis des sécrétions, j'ai vu ce qui concerne les agents sécréteurs. Or,* scripta manent, *on me répondait que les sérums sont sans importance, que la phagocytose domine tout ;* **L'avènement de la sérothérapie a, je pense, prononcé la sentence, clos le débat.**

91. — Le bacille pyocyanique chez les végétaux. *Acad. Sc.*, 8 mai 1893.

J'ai, d'ailleurs, prouvé que chez les végétaux, dans des tissus au sein desquels, *en raison de la structure, la diapédèse ne se réalise pas, la destruction des germes se produit par l'intervention des humeurs.* — Plus ces humeurs sont acides, plus cette destruction est profonde, complète. — *La phagocytose ne se montre pas; elle ne peut pas se montrer.* — Si les humeurs deviennent neutres ou légèrement alcalines, les microphytes évoluent.

Quand on introduit, dans la plante, des cultures actives, abondantes, on introduit des substances propres à modifier les conditions de la nutrition ; la réaction change ; les agents pathogènes peuvent prospérer dans une certaine mesure.

Je ne crois pas que l'on puisse plus clairement mettre en évidence la théorie humorale de la défense, théorie qui a cessé d'être discutée. en admettant, bien

entendu, comme nous l'avons toujours fait, comme la chose est de toute évidence, que ces modifications humorales sont ce que les font les cellules. — Il est certain que cette théorie humorale est une théorie cellulaire; on l'appelle humorale *pour la distinguer, chose nécessaire surtout il y a quelques années, de la doctrine phagocytaire, qui faisait tout reposer sur une action physique, mécanique, des phagocytes englobant les microbes; la théorie humorale, incontestée à l'heure présente, est avant tout, bien que dérivée des tissus,* une conception chimique : *elle aboutit à la sérothérapie.*

92. — Vaccination et accoutumance. *Soc. Biol.*, 24 mai 1890.

Je ne me suis pas borné à établir ce qu'était l'immunité ; je me suis efforcé de faire voir ce qu'elle n'était pas.

Le jour où l'on a prouvé que les microbes agissent par leurs toxines, ce jour-là on devait penser que l'état réfractaire consiste dans une accoutumance à ces toxines.

L'histoire des mithridatisations, des accoutumances aux médicaments, devait fatalement conduire à cette doctrine, simple, claire. séduisante.

J'ai le premier, avec M. Gamaléïa, démontré expérimentalement que, quelquefois, il n'en était rien. — J'ai indiqué que, pour tuer un lapin vacciné, il faut une dose de toxines égale à celle qui est nécessaire pour tuer un lapin sain. — Ces faits ont été confirmés par MM. Metchnikoff, Roudenko, Dunschmann, Issaeff, etc., à propos du choléra-hog, du charbon symptomatique, du choléra indien, de la pneumonie. — J'ai vu des oiseaux peu sensibles au virus pyocyanique vivant ne pas supporter la toxine. — Il est de toute évidence que ces faits s'appliquent à des sujets dont la résistance ne repose pas essentiellement, comme dans la vaccination diphtérique ou tétanique, sur des processus antitoxiques.

Du reste, *si l'organisme vacciné ne subit pas les atteintes du poison microbien,* c'est, en partie, parce que, chez lui, *ce poison n'est produit ni en quantité ni en qualité voulue,* et non en raison de l'accoutumance. — Les tissus, à cet égard, n'ont pas besoin d'être insensibles à quelque chose qui n'existe pas, ou qui n'existe qu'à dose faible. — *Toutefois, l'accoutumance, dans certains cas, joue un rôle effacé; nier totalement ce processus serait aller trop loin.*

On a parfois confondu le pouvoir antitoxique et l'accoutumance. Seuls,

ceux qui ne connaissent pas la valeur des termes peuvent commettre cette confusion : dans le *Traité de médecine* Charcot-Bouchard, vol. I, chap. X, XI, j'ai insisté sur cette donnée.

L'antitoxine supprime brusquement les effets des toxines, d'une *façon immédiate*; *l'accoutumance*, du moins telle qu'on l'a toujours entendue, exige la *progression*, la *lenteur*, et cela sans parler des mécanismes d'action : je veux bien confondre les deux processus, mais alors qu'on change la signification des mots.

93. — **Actions des substances microbiennes snr les appareils nerveux vaso-dilatateurs des animaux vaccinés.** *Soc. Biol.*, 25 nov. 1895, avec M. Gley. (Réactions analogues des cellules nerveuses chez les réfractaires et les non-réfractaires. — Action des Toxines sur le système nerveux.)

Les partisans de la théorie de l'accoutumance ont dû reconnaître que la dose de toxine, qui tue les animaux normaux, tue aussi les immunisés; ils ont donc été obligés d'admettre que cette accoutumance n'existe pas.

Ils ont alors objecté, toutefois par simple hypothèse, que certaines cellules devaient être accoutumées, que celui qui parviendrait à faire agir les toxines uniquement sur cette catégorie de cellules constaterait cette accoutumance. — Il est vrai qu'ils se sont gardés d'indiquer quelles sont ces cellules.

Malgré la gratuité de l'hypothèse, *nous avons tenu à répondre*, dans la mesure du possible, en dépit du défaut de précision de l'objection.

Nous avons observé uniquement *les éléments nerveux*, en particulier les éléments vaso-moteurs, *attendu que ces éléments sont, dans l'espèce, les plus importants*, attendu qu'ils commandent à la sortie des humeurs, à celle d'une foule de cellules mobiles, chargées de la phagocytose.

Or, avec Gley, nous avons vu que, pour agir sur les centres dilatateurs, pour produire le réflexe de Snellen-Schiff, il faut, pour les lapins rendus résistants, un volume de produits bactériens égal à celui qu'exigent les lapins témoins; il n'y a donc pas accoutumance, même pour cette catégorie de cellules. — En outre, avec Desgrez, j'étudie en ce moment le mode de réaction en présence des toxines des sujets normaux et des réfractaires sans parvenir à saisir de différences bien notables, sauf pour la nutrition, qui, dans quelques cas, est

ralentie. — Il va de soi qu'il s'agit d'immunités à processus non antitoxiques, ou à processus antitoxiques peu développés; il va de soi qu'accoutumance et état ou action antitoxique sont choses distinctes : nous l'avons indiqué.

94. — **Les leucocytes des vaccinés et non vaccinés en présence des toxines.** Voir vaccination et accoutumance; *Soc. Biol.*, 24 mai 1890, et *Traité Méd.*, Charcot-Bouchard; tome I, chap. XI.

Si, au lieu d'agir sur les éléments nerveux, on agit sur les leucocytes, si on les met en contact avec les toxines, *on voit que ces leucocytes, quelle que soit leur origine*, se comportent à peu près de la même façon.

Le plus souvent, on n'aperçoit aucune modification; à la longue, ces leucocytes s'altèrent, mais ces altérations se produisent dans un cas comme dans l'autre.

Tels sont les résultats, les constatations, les expériences enregistrées à propos d'une immunité déterminée spéciale, sans prétendre à une loi absolue.

95, 96, 97. — **Recherches sur la transmission héréditaire de l'immunité**; *Archiv. Phys.* 1893. — **Nouvelles recherches sur cette transmission. — Rôles des sexes**; *Archiv. Phys.*, 1894, 1895. (Importance de la cellule).

Dans une série de recherches poursuivies sur l'hérédité, avec M. Gley, j'ai pu réunir, en faveur de la doctrine à la fois humorale et cellulaire de l'immunité, de nouveaux arguments.

On vaccine des mâles et des femelles par des toxines; on constate chez quelques-uns l'existence des principes bactéricides. — On les accouple après un ou deux mois.

Parfois, mais rarement (*il faut poursuivre le plus souvent très longuement ces recherches avant d'aboutir à un résultat positif*), on obtient des rejetons qui, eux aussi, offrent la preuve de l'existence d'une résistance souvent faible.

Comment comprendre ce fait, sinon en admettant que les cellules des ascendants, capables de créer des substances protectrices, ont donné aux cellules des descendants, qui sont leurs émanations, dont le protoplasma provient de leur protoplasma, la faculté de fabriquer ces mêmes substances?

On ne peut invoquer l'action des toxines vaccinantes; on ne peut dire que ces substances protectrices ne sont autre chose que ces toxines.

Au moment de l'accouplement il n'y avait plus trace de ces toxines chez

les générateurs; elles avaient été éliminées. — Du reste, comment concevoir leur transmission en assez grande quantité chez une série de petits? Comment saisir cette transmission? Comment les supposer incluses dans l'ovule ou le spermatozoïde? — D'ailleurs, si l'on chauffe ces toxines à 120°, quelques-unes résistent en partie; à 70°, les éléments défenseurs, germicides ou autres, disparaissent.

Donc ces éléments, ne venant pas du dehors, des toxines, procèdent de la vie des cellules des rejetons, vie qui se fait à l'image de celle des cellules des pères ou des mères.

L'immunité est bien une propriété cellulaire; cette propriété consiste à sécréter ces matières nuisibles au développement des microphytes, comme aussi à exercer la phagocytose.

La mise en jeu de ces propriétés dans le mécanisme de l'immunité exige une explication.

Les principes bactéricides ou antitoxiques ne sont pas, à notre avis, les uniques facteurs de l'immunité acquise. — Nous estimons que la phagocytose, qui intervient d'une façon si importante dans l'immunité naturelle, intervient aussi dans cette immunité acquise. Toutefois, nous l'avons dit, nous pensons, en nous basant sur des constatations positives, que cette intervention est le plus souvent secondaire, que les phagocytes englobent, ingèrent des êtres, des parasites, à un moment où ils sont déjà malades par suite des effets des corps germicides issus de l'économie, corps sortant, diffusant plus ou moins librement suivant l'état des capillaires, suivant les toxines vaso-motrices.

Pour nous, la phagocytose, telle qu'on l'a comprise au début, telle qu'elle est formulée dans les écrits, consiste dans un englobement des germes, englobement suivi d'une destruction, d'une sorte de digestion intra-cellulaire. Aujourd'hui, on élargit par trop la définition : dès l'instant où l'on fait jouer un rôle à une cellule, dans la question de l'immunité, on devient phagocytaire.

Cependant, il faut bien qu'on le sache, les humoristes, ceux qui ont soutenu que les qualités nuisibles des humeurs influencent l'évolution des parasites, ces auteurs ont, en général, toujours admis des relations entre ces humeurs et les tissus : ils ont, du reste, fourni la preuve de cette intervention des tissus solides, quand, à la suite de nos travaux sur les sérums bactéricides, Roger a étendu cette propriété aux muscles.

Pour ma part, *je ne me laisserai pas prêter cette opinion,* à savoir que j'ai

pu considérer les plasmas en dehors de tout rapport avec les éléments anatomiques; je ne ferai pas dater de ces dernières années la démonstration de l'origine cellulaire des principes défenseurs. — *Ces plasmas sont, en partie, ce que ces éléments les font; ces éléments puisent dans ces plasmas; ils rejettent dans ces plasmas ce qu'ils ne peuvent conserver.* — Ce sont là des notions élémentaires, tellement élémentaires qu'on ne peut concevoir qu'on puisse prêter à quelqu'un l'idée de rendre les humeurs absolument indépendantes des cellules.

Admettre que de ces cellules viennent les principes protecteurs, défenseurs, c'est admettre ce que nous avons toujours dit, toujours écrit; il est facile de le prouver : scripta manent. — Nous avons toujours proclamé que l'immunité est une propriété cellulaire; nous ne pensions pas, en faisant cette affirmation, professer la doctrine phagocytaire, quand bien même les antitoxines viendraient des phagocytes.

La phagocytose, telle qu'on l'a établie, au début, est une théorie essentiellement intra-cellulaire, mécanique, physique. — Si vous reconnaissez que la destruction des microbes a lieu en dehors des cellules, dans les plasmas, vous cessez d'être un phagocytaire absolument orthodoxe, *à moins de modifier la doctrine première.* — Les plasmas ne vivent pas.

Avant l'immunisation par les produits solubles, les plasmas ne renferment pas ces matières; les tissus n'ont pas acquis le pouvoir de les engendrer. — Le passage de ces produits solubles confère ce pouvoir à ces tissus, du moins à quelques-uns d'entre eux.

Par le fait de la fécondation, les molécules des ascendants chargées de faire de la bile, de la salive, des sucs germicides, etc., ont transmis aux atomes des descendants ces qualités, ces attributs, d'autant plus que, dans l'ovule ou le spermatozoïde, ces atomes sont représentés; or, ce sont ces atomes inclus qui sont le point de départ de la formation des particules constitutives des organites des descendants.

Dès lors ces particules, ayant la constitution anatomique de celles des ancêtres, auront leurs propriétés physiologiques. — *Les particules qui, chez ces ancêtres, sécrétaient des sucs gastrique, pancréatique, du liquide biliaire, salivaire, sécréteront ces sucs, ces liquides; de même, les éléments, qui engendraient des principes défavorables aux agents pathogènes ou à leurs produits, engendreront ces mêmes principes* (Voir *Rev. génér. des Sc.*, fév. 1894).

98. — **Immunité après lésion locale.** *Soc. Biol.*, 4 mai 1889; *Traité de Méd.* Charcot-Bouchard, tome I, chap. XI; *Path. génér. de M. Bouchard*, tome II, chap. XI).

J'ai pu réaliser d'autres expériences capables de jeter sur la question de l'immunité un certain jour.

Le cobaye est assez résistant, relativement, au virus pyocyanique *éduqué chez le lapin*. — Si on inocule sous la peau de cet animal une dose moyenne de ce virus d'une activité modérée, les désordres se réduisent à une inflammation limitée, à une sorte de gomme, qui s'ulcère, puis se cicatrise.

Or, si l'on expose cet animal, cette cicatrisation terminée, aux atteintes de ce virus rendu très énergique, on constate qu'il résiste; ses humeurs sont bactéricides; ses cellules déploient une activité phagocytaire marquée.

D'autre part, le bacille, en général, demeure, pendant la maladie conséquence de l'inoculation première, cantonné dans la zone de l'inoculation.

Le professeur Bouchard nous a appris que plus un organisme est résistant, plus les atteintes des germes restent habituellement localisées. — La clinique l'enseigne de son côté. — Une pneumonie lobaire remplace la septicémie du pneumocoque, quand ce pneumocoque évolue chez un adulte fort et non chez un fœtus, chez l'homme et non chez la souris. — Le streptocoque, qui pénètre par une piqûre anatomique, borne son action à un phlegmon du membre supérieur, si son développement est difficile; dans le cas contraire, il provoque une infection générale.

Cette lésion locale est le résultat de la réaction défensive des tissus; une muraille de cellules mobiles ou mobilisées enveloppe l'agresseur, le circonscrit.

C'est ce que démontre notre expérience. — Si, en effet, on remplace, à l'exemple du professeur Bouchard, le cobaye par le lapin qui est moins résistant à un bacille qui a longuement vécu dans son organisme, ce bacille se généralise promptement; il tue ce lapin.

On fournit, du reste, la contre-épreuve de cette manière de voir, en augmentant artificiellement, au préalable, cette résistance du lapin. — On observe alors, chez le lapin, les altérations observées chez le cobaye.

Il y a donc une relation entre cette résistance et la lésion locale. — M. Bouchard

a vu ce fait, en se servant de ce bacille pyocyanique : nous l'avons vu après lui, en usant de ce même bacille.

Toutefois, ce que nous avons plus spécialement établi, c'est qu'un état réfractaire général fait suite à cette lésion. — L'inoculation ultérieure échoue, qu'on la pratique dans le foyer cicatrisé ou en d'autres points.

Comme le microbe crée cette immunité à l'aide de ses toxines qui vont exciter les tissus à produire les principes défenseurs, il en résulte que *si ce microbe est demeuré localisé, ses sécrétions se sont généralisées*, car partout on décèle ces principes défenseurs, partout les tissus les engendrent.

Actuellement, ce mécanisme est classique. — On sait que dans les maladies infectieuses, dans la diphtérie par exemple, l'agent pathogène, le plus habituellement, ne quitte pas le pharynx, tandis que ses produits vont dans tous les viscères.

En 1889, *les démonstrations expérimentales de ces faits étaient peu précises; nous estimons avoir éclairé ces questions, et établi des notions aujourd'hui classiques.*

Nous avons, également, insisté sur diverses causes de généralisation comme de localisation, *sur les maladies locales qui se généralisent, sur les maladies générales qui se localisent*, sur les facteurs capables de faire varier les signes, les lésions, l'aspect, la gravité, etc., des affections. (Voir *Traité de médecine* Charcot-Bouchard, vol. I, ch. V, VI, VII, VIII.)

99. — Effets de l'inoculation du vibrion septique chez le chien (La spécialisation des tissus et l'immunité). *Soc. Biol.*, 25 juin 1887.

Dès 1887, avec M. Roger, nous avions étudié expérimentalement la solution *du problème relatif aux rapports des lésions locales et de l'immunité.* — Ces données peuvent être utilisées pour combattre la théorie dite *localistique* de l'immunité.

Dans une économie, prétend Wolf, tel tissu est seul susceptible de laisser évoluer un microphyte déterminé. — En évoluant, ce microphyte détruit ce tissu. — A sa seconde inoculation, ne trouvant plus ce tissu, il ne peut plus se développer à nouveau (Voir *Path. génér. de M. Bouchard*, tome II, chap. XI).

Or, dans nos expériences, nous détruisons bien une partie du tissu cutané, mais une partie plus grande encore persiste; néanmoins, *placée dans cette*

partie persistante, ou au niveau de celle qui a été détruite, ou encore ailleurs, la bactérie est impuissante à pulluler; on ne remarque rien de spécial dans la zone cicatrisée.

100. — Atténuation de la bactéridie par des principes microbiens. — Origines de ces principes. (Vaccination, protection par des virus différents.) *Soc, Biol.*, 11 mars 1895. — Voir aussi : Développement des microbes dans le sérum des vaccinés, *Soc. Biol.*, 25 novembre 1889.

Nous avons démontré que *le bacille pyocyanique ou ses toxines font apparaître dans le sérum des infectés, des vaccinés, des corps propres à affaiblir et ce bacille et la bactéridie et le streptocoque; déjà nous avons indiqué une partie de ces faits, à d'autres égards, au paragraphe* 16.

Ces constatations expliquent, dans quelque mesure, la guérison du charbon réalisée par l'inoculation de ce bacille pyocyanique; cette guérison, ou plutôt cette atténuation, signalée d'abord par le professeur Bouchard, a été obtenue, après lui, par Woodhead et Cartwright Wood, par de Freundenreich, par Blagovestchensky, etc.

101. — Sécrétions cellulaires. — Influence des toxines sur l'évolution des microbes. (Voir paragraphe 15.) *Archiv. Phys*, octobre 1891.

J'ai prouvé, avec le professeur Guignard, que si les toxines du bacille du pus bleu gênent le développement de ce bacille, elles sont également défavorables à celui de la bactéridie. — Courmont et Nicolas ont confirmé ces faits, ajoutant à ces causes la consommation de l'oxygène, quand il s'agit d'aérobies.

C'est, en somme, *faire intervenir la concurrence vitale* dans le mécanisme des influences mises en jeu par un microbe pour agir sur un autre microbe : *c'est élucider le mécanisme des rares associations microbiennes qui, chez l'animal, se combattent; le plus souvent elles se favorisent, comme je l'ai soutenu dès* 1889: Je n'insiste pas sur ces faits, dont la partie principale a été envisagée ailleurs (Voir paragraphe 139 et *Path. génér. de M. Bouchard*, tome II, chap. VII).

102. — Vaccination par le sang. (Premiers essais d'utitisation de ce liquide pour la défense de l'économie.) *Mal. pyocyanique*, 1889; *Soc. Biol.*, 16 février 1889, avec M. Ruffer.

J'ai été, je crois, le premier à vacciner avec des toxines, dont la pureté était inattaquable. — Je puis aussi revendiqur cette priorité pour la vaccination par le sang des animaux infectés.

Raynaud n'a pas opéré une stérilisation assez puissante, au cours d'essais de cet ordre. — Toussaint a aussi tenté la chose avant nous; toutefois, il n'a chauffé qu'à 58°, température qui ne détruit pas suffisamment les germes : l'un et l'autre ont peut-être introduit des microbes vivants. — Nos expériences échappent à cette objection.

Elles démontrent que, dans le corps de l'animal, les agents pathogènes fabriquent des substances vaccinantes, tout comme dans certaines cultures.

Cette démonstration n'était pas superflue, surtout en 1889, car les fonctions de ces agents oscillent d'un milieu à l'autre : le bacille pyocyanique, ici, fait des pigments; là, il n'en fait pas. — *Il était donc possible de voir ce bacille engendrer des matières immunisantes dans les bouillons et ne pas en sécréter dans les tissus.*

En vaccinant à l'aide des urines des lapins inoculés, le professeur Bouchard avait prouvé que ces matières naissent dans l'animal. — Nous avons apporté un complément à cette démonstration, mise en évidence pour la première fois à l'aide de ce virus pyocyanique.

103. — Toxines dans l'organisme animal. (Nécessité de cette démonstration.) *Soc. Biol.*, 4 juillet 1891.

Les expériences de vaccination par le sang que nous venons de rappeler, la note sur les *Toxines dans l'organisme* que nous mentionnons, etc., prouvent que, dès 1889, 1890, 1891, nous avons établi l'existence des toxines vaccinantes, morbifiques, au sein des tissus.

Depuis lors, divers auteurs, Camara Pestana, Bruschettini, etc., pour le tétanos, pour la tuberculose, etc., ont réalisé des constatations d'un ordre identique qui n'ont fait que confirmer ce que nous avions avancé. — *Ces*

toxines, pour une part, vaccinent; pour une autre part, elles créent des désordres, prédisposent aux maladies; nous l'avons montré ailleurs. — Encore une fois, *les produits fabriqués par un germe variant avec les milieux, avec les conditions de nutrition, de vitalité de ce germe, on n'est pas en droit de conclure rigoureusement de ce que fait ce germe dans un bouillon*, in vitro, *à ce qu'il fait dans l'économie* : on oublie trop souvent cette donnée. — Voilà pourquoi nos expériences ont quelque valeur.

104, 105. — Recherches sur l'action des toxines, sur les vaso-moteurs. — Rapport entre ces phénomènes et la diapédèse. (Propriétés vaso-motrices et toxines : Leur importance en raison de celle des vaso-moteurs.) *Acad. Sc.*, 28 juillet 1890; *Congrès de Berlin* août 1890; *Archiv. Phys.* 1890. (Phagocytose chez les sujets vaccinés; absence de ces phénomènes chez les sujets nerveux : raison de ces différences.).

Je suis obligé, pour montrer dans quelle mesure mes travaux se rattachent à la question de défense, d'immunité, de rappeler certaines expériences déjà mentionnées à d'autres points de vue.

Mis sur la voie par les observations de M. Bouchard, *nous avons établi*, avec M. Gley, *l'existence des propriétés vaso-motrices des toxines*. — Grâce aux capillaires rétrécis ou élargis par ces actions, les sérums germicides, antitoxiques, le phagocyte sortent difficilement ou facilement : *de là l'importance de ces données* dans la genèse de l'immunité, à laquelle concourent, en outre, d'autres facteurs, la chimiotaxie, les variations thermiques, les réactions acides, etc.; mais, au fond, les éléments les plus actifs dérivent des cellules.

Quand on dépose sous la peau d'un vacciné du virus pyocyanique, en dehors des modifications que nous avons déjà mentionnées, *il se produit un afflux cellulaire considérable; la phagocytose se réalise; cet afflux fait défaut ou est restreint, si l'animal n'est pas vacciné*. — J'estime que nos recherches permettent d'expliquer ces différences, suivant la doctrine de M. Bouchard.

Placés dans le tissu conjonctif, les microbes, comme tout agent solide, irritant, excitent les terminaisons nerveuses, à la manière du fragment de bois introduit dans la pulpe d'un doigt. Le système nerveux répond par un réflexe vaso-dilatateur; la vaso-dilatation favorise la sortie du sérum, ainsi que celle des leucocytes, ainsi que la diapédèse. — Dès lors, humeurs et cellules concourent à la défense.

Or, chez les animaux non vaccinés, le bacille pyocyanique, l'expérience le prouve, fonctionne librement; il engendre toutes ses sécrétions, parmi elles, le corps qui empêche à la vaso-dilatation de se produire. Dès lors, ni le sérum ni les leucocytes ne peuvent sortir aisément.

Chez les vaccinés, au contraire, l'état bactéricide initial fait que le bacille n'évoluant pas en pleine activité, ainsi que le montre l'expérience, cette sécrétion manque; la dilatation se réalise, avec elle osmose et diapédèse.

On a dit que cette sortie était due *aux attractions chimiotactiques* des bacilles, plus encore des toxines. — *Nous ne nions pas cette influence; mais nous remarquons que ce qui s'échappe d'abord, c'est la sérosité, substance morte, inerte, incapable d'éprouver des sensations d'attraction ou de répulsion, à moins de prêter des attributs de vie à ce qui ne vit pas.* — D'autre part, si nous estimons que ces influences s'exercent sur les cellules qui sont arrivées dans le tissu conjonctif, il nous est difficile d'admettre que *ces attractions se fassent sentir au travers des parois des capillaires* (théorie de M. Bouchard).

On a critiqué nos expériences à l'aide d'un dispositif expérimental un peu simple. — Nous nous bornons à mentionner, en renvoyant au paragraphe 105, l'indication de notre réponse.

106. — A propos de l'action des produits microbiens sur les vaso-moteurs. — Réponse au travail de MM. Massart et Bordet. *Soc. Biol.*, 17 octobre 1891, avec M. Gley.

Il nous suffit de rappeler que l'existence des attributs vaso-moteurs des sécrétions microbiennes, attributs démontrés tout d'abord par Bouchard, Charrin et Gley, a été reconnue par des physiologistes, tels que les professeurs Morat, Arloing, etc.

M. Morat, dans ses expériences avec M. Doyon, a vu exactement ce que nous avions vu, à savoir un effet de constriction.

M. Arloing a observé, avec M. Courmont, à l'aide d'un autre germe, de la dilatation. — C'est ce que j'ai enregistré en substituant les toxines pyocyaniques à la tuberculine.

Remplacer, à l'exemple de nos honorables contradicteurs, les appareils si délicats de Marey, de François-Franck, destinés à l'étude de la circulation, par un fer rouge, c'est, à coup sûr, simplifier la technique. — Il suffit de

mentionner ce choix d'instrument pour renoncer au parallèle des sujets en cause. — *Il me semble inutile d'insister sur l'importance capitale de ces attributs, quand on sait le rôle des vaso-constrictions ou des vaso-dilatations, dans la genèse de l'inflammation, de l'œdème, de la sortie des sérosités bactéricides, antitoxiques, des phagocytes*, etc.

RÉSUMÉ.

107 à 111. — La maladie pyocyanique et l'immunité. (Mise en évidence des vaccins solubles, des modifications des sérums, des principes bactéricides, des actions vaso-motrices, des changements humoraux, de la propriété cellulaire, etc.) (Maladie Pyocyanique, 1889; *Traité de médecine* Charcot-Bouchard, chapit. IX, X, XI; *Traité pathol. génér.* de Bouchard, tome II, chap. IX, XI).

Si l'on veut bien grouper mes expériences relatives au virus pyocyanique, surtout celles qui ont trait à l'immunité, expériences éparses dans diverses publications, on verra qu'à l'aide du virus pyocyanique j'ai démontré que l'on peut vacciner en injectant les produits solubles des bactéries, que cette immunité n'est pas due à ces produits eux-mêmes, agissant par leur présence.

Ce même virus a servi à asseoir définitivement la doctrine des principes bactéricides, à prouver que ces principes dérivent de nos cellules, à faire voir que l'immunité est héréditaire, que cette hérédité réside dans une propriété cellulaire, dans la transmission, des organites des générateurs à ceux des engendrés, du pouvoir de sécrétion des corps nuisibles aux germes infectieux.

Ce même virus a été utilisé pour établir que l'accoutumance, que la théorie localistique sont impuissantes à tout expliquer, que les lésions locales sont en rapport avec une résistance naturelle ou acquise, que les humeurs sont propres à jouer le rôle de vaccin, que, dans l'organisme comme dans les bouillons, ces vaccins, parfois actifs contre plusieurs germes, sont sécrétés, etc.

Aujourd'hui, la théorie de l'immunité la plus admise est celle qui se trouve basée sur ces faits. — Dès 1890, M. Bouchard l'a exposée en s'appuyant sur ces données. — La découverte capitale, réalisée en dehors de ces recherches poursuivies à la faveur du bacille du pus bleu, n'est autre que la découverte des antitoxines, c'est-à-dire des corps qui annulent l'effet des sécrétions des microbes, comme les substances bactéricides annulent ceux des êtres infectieux vivants.

Tout récemment, C. Fraenkel, Sobernheim, dont il suffit de citer les noms, formulaient, dans leurs études sur l'immunité cholérique, une conception absolument semblable à celle qui se dégage des faits que nous avons rappelés, faits établis par nous depuis longtemps.

Pour eux comme pour nous, les toxines provoquent l'apparition des principes nocifs aux agents pathogènes; ces principes naissent de la vie des cellules modifiées par le contact de ces toxines. — Lorsque le microbe pénètre pour la seconde ou la troisième fois, son développement est entravé par ces principes, par l'état des humeurs déjà métamorphosées.

C'est alors que, d'après nos observations, la phagocytose intervient. — Son œuvre est d'autant plus facile que les phagocytes luttent contre des bactéries modifiées. — *D'autre part, les antitoxines exercent un rôle de stimulation, d'excitation à la défense, de réaction : nulle expérience ne met plus clairement en lumière cette donnée capitale, que celle qui consiste à montrer, comme je l'ai fait avec de Nittis, que la patte postérieure droite d'un lapin à sciatique coupée oppose aux atteintes du proteus une résistance moindre que la gauche demeurée saine, malgré une injection dans les vaisseaux ou sous la peau du flanc du sérum d'un animal immunisé contre ce protéus.* (*Acad. Sc.*, 4 juin 1897.)

CHAPITRE VI

PATHOLOGIE INFECTIEUSE SPÉCIALE

basée sur l'expérimentation

L'expérimentation, aidée par l'observation, m'a permis d'enregistrer des faits, qui, chacun dans leur sphère, pour un certain nombre au moins, présentent des détails intéressants.

Voies digestives — Organes annexes.

112. — Angiocholite microbienne expérimentale. — Lésion de l'homme portée sur l'animal. *Soc. Biol.*, 21 février 1891, avec M. Roger.

J'ai observé, dans le service de M. Bouchard, un malade mort au milieu d'accidents toxiques, infectieux. — A l'autopsie, j'ai recueilli du liquide dans les voies biliaires en pleine suppuration; ce pus contenait le bacterium coli. — *Nous l'avons cultivé, puis, grâce à l'injection de la culture dans le cholédoque, nous avons reproduit la maladie, preuve nécessaire, indispensable, car, au moment de la nécropsie, le bacterium coli peut se trouver dans un foie altéré, sans être la cause de cette altération.* — Il ne faut pas se contenter, comme on le fait souvent, d'une simple constatation. — Nombre d'auteurs ont confirmé cette manière de voir. — *Aujourd'hui, les angiocholites microbiennes, à peine connues au moment de la publication de ces faits, forment un chapitre classique.* — La bile, normale et en quantité et en qualité, s'oppose à l'ascension des germes dans le canal cholédoque; de même la salive, de même le suc pancréatique, l'urine, etc., en s'écoulant dans les canaux de Sténon, de Wirsung, dans l'uretère, etc., protègent mécaniquement ces conduits contre l'inoculation. La diminution de ces écoulements, les altérations chimiques des humeurs, en les rendant moins antiseptiques, favorisent l'infection : *nous avons pu,*

précisément, expérimentalement, montrer que les produits microbiens font varier la sécrétion biliaire, et dans sa qualité et dans sa quantité. (Voir *Traité de pathologie générale*, Bouchard; tome II, chap. IV, V, IX.)

Appareil circulatoire.

113. — Lésions cardiaques et tuberculose. *Soc. Biol*,, 2 avril 1893.

On sait que la question des relations des *affections du cœur* et de la *bacillose* est à l'ordre du jour. — *J'ai pu observer, chez un animal tuberculeux, une myocardite hypertrophique*, dont j'ai présenté les pièces. — *J'ai mis en évidence, au point de vue expérimental, le mécanisme des endocardites à bacille de Koch.* (Voir *Leçons de pathogénie appliquée*, XIV[e] leçon.) — Voir parag. 64 : Dilatations cardiaques expérimentales.

Voies respiratoires.

114. — Note sur un cas de tuberculose humaine à virulence anormale, avec M. Roger; *Soc. Biol.*, 12 novembre 1892.

Ce travail met en lumière l'influence de l'espèce animale sur la virulence d'une bactérie : elle établit le rôle des passages, si important en matière d'épidémie.

Dans ce cas, le bacille de Koch avait déterminé, chez l'homme, une tuberculose aiguë à forme pneumonique. — Transporté sur le cobaye, qui, fréquemment, exalte cette virulence, ce bacille n'a fait naître que des lésions restreintes, à très lente évolution : il y a eu modification par le milieu.

115. — Granulie sans bacille de Koch chez l'homme. *Soc. Biol.*, 17 octobre 1891.

Un homme meurt dans le service de M. le professeur Bouchard. — A l'autopsie, on constate une tuberculose suraiguë, sans ancien foyer, sans vieux ganglion, sans cicatrice d'aucune sorte, soit dans les poumons, soit ailleurs. — Il a été impossible, sauf erreur, de déceler le bacille de Koch; or, on a employé les inoculations, les cultures sur des milieux reconnus aptes à l'évolution de

l'agent de la tuberculose humaine, les préparations à l'état frais ou après durcissement; ces préparations ont permis de reconnaître le follicule tuberculeux, mais c'est tout. — En outre, on a isolé un bacille de faible virulence, sans aucune ressemblance avec celui de Koch.

Malgré le fait de Kouskow, malgré le nôtre, malgré les pseudo-tuberculoses de la pathologie comparée, il convient, disions-nous en 1891, d'attendre d'autres observations, avant de conclure.

Toutefois, depuis cette époque, des faits analogues, sortis du laboratoire, portent à penser qu'il existe chez l'homme, comme chez le cobaye, par exemple, des affections tuberculiformes variées.

Nous ne prétendons pas qu'il y ait des tuberculoses, comme on nous l'a fait dire, sans bacille de Koch. — Non. — La caractéristique de la tuberculose, du tubercule, c'est ce bacille; là où il fait défaut, le tubercule vrai, celui de Laënnec, n'existe pas. — On sait parfaitement que la disposition concentrique, que la dégénérescence vitro-caséuse, que les cellules géantes, que les éléments épithélioïdes, que l'état nodulaire, que la structure folliculaire, ne sont plus des marques spécifiques (parag. 116). — *Le bacille est nécessaire.* — L'inoculation ne saurait suffire; elle indique, quand elle réussit même en séries, qu'il y a un être vivant, sans préciser son espèce. — Donc pas de tuberculose sans ce bacille.

Mais, il n'est pas impossible que l'on arrive à isoler une entité morbide jusqu'à ce jour confondue avec cette tuberculose. — Supposez la technique moins avancée. — *Comment distinguerez-vous les fausses bacilloses du cobaye des véritables? Le parasite est votre unique garantie.*

Pourquoi. chez l'homme, ne rencontrerait-on pas une ou plusieurs de ces affections tuberculiformes? Quel principe s'y oppose?

Les observations de Kalt, du professeur Hayem, etc., plaident en faveur de cette manière de voir que nous avons soutenue depuis des années avec des faits à l'appui.

116. — Variations du tubercule. *Gazette hebdomadaire*, 27 février, 1892.

Dans ce travail, j'établis comment, de découverte en découverte, on en est venu à montrer que les prétendues caractéristiques anatomiques du tubercule n'existent pas, en dehors du bacille, du moins en tant que criterium; je

montre comment *le nodule, le follicule, les zones concentriques, l'élément épithélioïde, la cellule géante, l'état vitro-caséeux, l'inoculation en séries, caractères qui se retrouvent dans la morve, l'infection purulente, la syphilis, certaines infections granuleuses, doivent céder le pas au bacille,* non à un bacille quelconque, mais à celui qui offre les réactions, les modes de développement assignés par Koch.

117. — **Pseudo-tuberculose bacillaire.** *Acad. Sc.*, 19 mars 1888.

Nous avons étudié, M. Roger et moi, une maladie du lapin et du cobaye, produite par un bacille complètement différent de celui de Koch. — Ce bacille inoculé fait naître des nodules tuberculeux.

Plusieurs auteurs ont vu ultérieurement ce que nous avons avancé. — Depuis cette époque, la classe des pseudo-tuberculoses s'est notablement étendue; elle a élargi le cadre de la *pathologie comparée*, en nous révélant des types morbides nouveaux. D'autre part, elle a fait éviter des erreurs, en apprenant que l'aspect à l'œil nu, que le succès de l'inoculation sont incapables de déceler la nature vraie d'une infection tuberculiforme.

118. — **Bacille d'Eberth dans un épanchement pleural.** *Soc. méd. des hôpitaux*, 17 avril 1891, avec M. Roger.

Chez un malade tuberculeux, ayant eu, deux mois auparavant, une dothiénentérie douteuse, assez mal caractérisée, les signes d'un épanchement pleural ont provoqué une ponction qui a permis d'isoler un bacille répondant, en tous points, au bacille d'Eberth.

A l'époque où ce fait a été signalé, les idées de spécificité étaient moins ébranlées qu'aujourd'hui. — *Ce fait a fourni un argument expérimental en faveur de cette thèse, à savoir qu'un agent pathogène, qui engendre une maladie spéciale, précise, peut aussi causer une affection banale.*

119. — Pleurésie à proteus. — Influence de la grossesse sur l'infection. — Influence de l'infection sur les nouveau-nés. *Soc. Biol.*, 15 juin 1895.

J'ai pu, grâce à ce fait, fournir *une preuve expérimentale du mécanisme de la genèse des gaz intra-pleuraux*; j'ai montré que ces gaz dérivent parfois de la vie d'un germe. — J'ai montré, en outre, comment le caractère de putridité du foyer correspond à ce que produit le germe en cause *in vitro*. — On sait maintenant pourquoi on peut trouver *des gaz* dans *une plèvre non perforée*.

On se souvient que j'ai montré la possibilité ds créer des inflammations des séreuses à l'aide des toxines. (Voir paragr. 69 *bis*.)

Voies urinaires.

120. — La bactérie commune des infections urinaires. — (Bacterium coli.) *Soc. Biol.*, 19 décembre 1891, (en collaboration avec M. le professeur Bouchard).

Il nous appartient d'avoir démontré que cette bactérie est capable de fabriquer des gaz, surtout lorsqu'on lui impose la vie anaérobie. — *C'est là un fait et d'un intérêt pratique et d'un intérêt théorique; cette propriété est propre, en effet, à expliquer certaines pneumaturies.*

De plus, nous avons fixé les limites de la résistance de cette bactérie au sublimé, au naphtol, à l'acide borique, au froid, à la chaleur, etc.; nous avons recherché l'influence de la lumière sur son évolution, etc.

L'importance de ce parasite, si bien étudié par l'École de Necker, *hôte constant de nos cavités, donne à ces recherches, relativement déjà anciennes, un intérêt particulier.*

Infections générales.

121. — Quatre infections distinctes chez un chien diabétique. *Soc. Biol.*, 4 mars 1893.

Sur un même animal, rendu glycosurique par l'ablation du pancréas, j'ai vu, avec M. Gley, évoluer deux staphylocoques, le blanc, le doré, en outre, le bacterium coli, le bacille de la tuberculose.

Cette observation reproduit expérimentalement la prédisposition aux processus infectieux de l'homme atteint de diabète.

La débilité résultant de la suppression d'une glande, dont l'importance physiologique dans les métamorphoses alimentaires est notable, l'action du sucre en excès et sur le terrain et sur le microbe constituent des faits rendus indéniables par plusieurs expériences aussi bien que leurs conséquences ; ces notions permettent de comprendre les processus pathogéniques de la prédisposition considérable, pour les virus, qui dérive de l'hyperglycémie.

122. — **Tumeurs et microbes.** *Soc. Biol.*, 12 juillet 1890, avec M. Gley.

Des staphylocoques, greffés sur des ostéo-sarcomes, provoquent l'ulcération, la suppuration de ces tumeurs; *j'ai fourni la preuve expérimentale de ces faits.* — M. Verneuil a soutenu des idées semblables.

Je ne parle pas ici de recherches plus ou moins analogues, simplement mentionnées dans le *Traité de médecine* de MM. Charcot et Bouchard (voir ce traité, chapitre IV). — Je ne parle pas de tentatives effectuées pour prouver la nature parasitaire de la mélanose. — Nous avons, en effet, réussi des cultures, mais très imparfaitement; nous avons échoué dans les essais d'inoculation; *nous avons vu, avec M. Babinski, les éléments que d'autres ont plus tard décrits à titre de parasites.* Toutefois, nous nous sommes gardés de formuler une affirmation dans une question qui, en dépit du nombre des travailleurs, s'obstine à demeurer obscure.

123. — **Éruption vésiculeuse hémorrhagique.** *Traité de médecine* Charcot-Bouchard, vol. I, 1892, chap. IV; VI.

Chez un adulte atteint d'un embarras gastrique, j'ai retiré, du liquide de plusieurs vésicules cutanées remplies de sang, le staphylococcus aureus à l'état de pureté, staphylococcus très abondant, devenu hémorrhagipare. — Le malade ne portait pas d'autre lésion.

J'ai ainsi contribué à établir que des bactéries vulgaires sont susceptibles de s'éduquer, d'acquérir des attributs spéciaux, de devenir hémorrhagipares ou pyogènes.

C'est là l'opinion que j'ai soutenue, *en apportant à l'appui une série d'expériences*, à l'encontre de différents auteurs qui exigent l'association d'un germe venu secondairement, en particulier du bacille de Hlava, pour provoquer des extravasations sanguines (voir paragr. 58) : *cette manière de voir est généralement adoptée.*

124. — **Purpura expérimental.** *Soc. Biol.*, 14 mai 1892.

J'ai pu réaliser, *expérimentalement*, les principaux types hémorrhagiques de l'infection, en particulier le type cutané, le purpura, chez des animaux privés de poils, chez les anguilles, *soit à l'aide d'une bactérie, soit à l'aide de ses toxines.*

La réunion, dans une même toxine, d'attributs vaso-moteurs, nerveux, d'attributs modificateurs de la circulation, comme de la structure des tissus, comme de la crase du sang, met en lumière les raisons qui ont porté les pathologistes à invoquer, pour faire comprendre ce purpura, des théories multiples, médullaire, anatomique, chimique, etc.

125. — **Sur les fonctions hémorrhagipares des bactéries.** *Soc. Biol.*, 18 janvier 1896.

J'ai soutenu et fait admettre que la fonction hémorrhagipare n'est pas spécifique. — J'ai expliqué ces accidents par la mise en jeu des nerfs des capillaires, par les changements de pression, par les altérations soit du liquide sanguin, soit des tuniques des vaisseaux, etc. : *c'est là*, il me semble, *un type d'affection pathologique expérimentale.*

126. — **Pyohémie** dite spontanée (Démonstration de l'existence du même microbe dans le pus d'un phlegmon de l'œil et dans celui d'arthrites multiples des doigts). *Soc. Clin.*, 1885, avec M. Cayla.

Les faits de cet ordre, aujourd'hui, sont chose banale; mais, en 1884, la partie bactériologique de cette catégorie d'observations était rudimentaire.

S'agissait-il de germes spécifiques ou vulgaires? S'agissait-il du même agent évoluant dans différents foyers ou d'un parasite unique? S'agissait-il d'un microphyte venu du dehors ou de nos cavités? Toutes ces questions, d'autres

encore, *étaient alors dans la plus grande obscurité* : il fallait réaliser des observations, *des expériences permettant de les résoudre.* — Je m'y suis employé de mon mieux ; *le fait que je viens de rappeler le prouve*; j'ai, dans ce cas, isolé l'aureus et dans l'œil et dans les foyers de la main. — Plus d'une fois j'ai vu le bacille pyocyanique provoquer une *infection générale et une ophthalmie.*

127. — Un cas de suppuration bleue. *Soc. Anat.*, 22 décembre 1882, avec M. Capitan.

Aux preuves de M. Gessard nous avons ajouté de nouveaux arguments. — *Par des procédés tout récents à cette époque, nous avons établi la nature parasitaire de cette suppuration;* ces procédés sont actuellement connus de tous. — Aussi, je le répète, *pour juger de la valeur d'une recherche, il faut se reporter à l'état de la science au moment où elle a été réalisée.*

128. — Maladie pyocyanique chez l'homme. *Soc. Biol.*, 26 juillet 1890, 11 juillet 1896.

En dehors de ses localisations sur les plaies, *le bacille du pus bleu peut causer une infection générale.* — Rencontré, chez l'homme, *dans le sang,* dans la bouche, dans l'oreille, dans le poumon, dans les intestins, dans les articulations, etc., ce bacille est parfois associé à d'autres germes; parfois, aussi, il existe seul, comme dans les observations de Ehlers, Martha, Neumann, Ernst, Calmette, Œttinger, Monnier, etc. : Baginsky le tient pour pathogène d'une foule de gastro-entérites aigues. — Chez la plupart des espèces, il cause des hémorrhagies, de l'albuminurie, de la diarrhée, etc.; *les plus grandes analogies existent entre la symptomatologie de l'homme et celle que j'ai fixée chez l'animal.*

Je puis ajouter que, depuis cette époque, j'ai pu constater, par accident, *sur notre organisme, le pouvoir pyrétogène de ce bacille,* tandis que M. Bouchard a établi, *chez l'homme, la puissance hémostatique des sécrétions de ce parasite.*

Il est permis de supposer que, si on ne peut se tromper, quand, en s'appuyant sur les réactions colorées, on affirme sa présence, il est possible qu'on le méconnaisse, lorsqu'il ne fabrique pas de pigment; comme cette condition se réalise assez souvent, il est à croire que l'existence de ce microphyte, chez nous, est moins rare qu'on ne le croit.

129. — Le rhumatisme chronique et l'infection. (Recherche sur la nature de certaines formes de rhumatisme subaigu ou chronique. — Théorie du rhumatisme. — Preuves expérimentales[1]). *Congrès de Marseille*, Assoc. Franç., 1891, Communication de M. le professeur Bouchard, et mes **Leçons de Pathogénie appliquée** (IIIe leçon).

Nous avons démontré la présence fréquente du staphylococcus albus dans ces arthropathies. — D'autre part, nous avons rapproché de ces données les lésions infectieuses des articulations, lésions produites par nous, lésions si analogues à celles du rhumatisme chez l'homme.

Toutefois nous n'avons pas conclu d'une façon certaine, bien que nous soyons portés à penser que *certains* rhumatismes sont dus à l'intervention primitive ou secondaire de germes vulgaires, habitant en nous.

Nombre d'auteurs, depuis cette époque, ont constaté des faits identiques.

Plus récemment, j'ai entrepris, avec M. Ostrowsky, des expériences consistant à inoculer, sous la peau du flanc, *des staphylocoques chez des animaux soumis à l'influence de l'acide lactique, de l'acide urique*; plus d'une fois, nous avons vu ces staphylocoques déterminer des arthropathies, loin des points d'inoculation ou d'injection. — En sectionnant *un sciatique*, nous avons favorisé les localisations. — *L'élément infectieux, humoral ou chimique, s'unissait, dans cette doctrine éclectique, à l'élément nerveux;* ces trois conceptions du rhumatisme, dans des proportions inégales, contiennent des parts de vérité.

130. — Note sur la culture du microbe de la morve. — Reproduction de la maladie à l'aide des liquides de culture. — (Transmission de la maladie à l'aide des liquides de culture. — Découverte de la nature vivante de l'agent producteur). *Acad. Méd.*, décembre 1882, avec MM. Bouchard et Capitan. — Rapport complètement confirmatif de la Commission composée de MM. Boulay, Villemin, Vulpian.

Nous avons fait apparaître la maladie en inoculant un germe recueilli sur une lésion morveuse. — Des critiques ont porté sur l'insuffisance de la description de la forme de ce germe. — On a paru ignorer et le polymorphisme et l'influence des milieux, surtout de ceux qu'on employait de préférence il y a dix

1. Parfois, nous avons ajouté aux titres quelques mots le plus souvent entre parenthèses et en caractères plus petits; ces additions n'ont eu d'autre but que d'expliquer, dans certains cas, pour le lecteur, plus brièvement le contenu des travaux. — Il n'a pas toujours été possible de trouver une formule succincte.

ans et plus; on s'est efforcé de s'attacher à ces détails, alors que des cinquièmes, sixièmes cultures, inoculées à l'âne, reproduisaient, devant la Commission, comme entre les mains de M. Arloing, l'affection typique sur le solipède. — *Quand on juge ces questions, je l'ai dit, il est élémentaire de se reporter à l'époque où les faits se sont passés : personne, en France du moins, en* 1880-1881, *date de nos recherches, n'utilisait l'agar ou la gélose, sur lesquels ce bacille pousse d'une façon spéciale.*

Du reste, M. Bouley, rapporteur de cette Commission, qui comprenait, en outre, MM. Villemin et Vulpian, a conclu affirmativement le 30 octobre 1883, après les expériences de contrôle de l'École d'Alfort. — *Avec M. Bouchard, nous avons inoculé deux ânes, qui ont reçu sous la peau un demi-centimètre cube d'une sixième culture, en présence de cette Commission; ces deux ânes ont été gardés sous sa surveillance; un de ces animaux a succombé le* 9e *jour; l'autre, le* 11e *; tous les deux ont offert les symptômes les plus nets, les lésions les plus caractéristiques: il n'y a donc pas l'ombre d'un doute sur ce fait : nous pouvons affirmer que nous avons isolé le germe de la morve.*

Plus tard, ayant repris d'anciennes cultures conservées depuis lors, nous avons réussi à leur reconnaître les caractères plus récemment assignés au germe de cette zoonose, spécialement ceux qu'ont indiqués Schutz et Löffler, qui, découvrant parallèlement à nous ce bacille, l'ont à coup sûr mieux décrit en raison de leur technique plus parfaite, sans toutefois réaliser une reproduction aussi typique sur l'animal de choix, sur le solipède.

131. — Inoculation de la morve au cobaye. *Soc. Anat.* 30 novembre 1883, avec M. Capitan.

Dans cette communication, nous avons insisté, dès ce moment, sur *les différences que peuvent offrir les altérations, suivant que la bactérie pénètre, chez le cobaye, par telle ou telle porte.* — Nous avons plus tard repris ces notions relatives au rôle des portes d'entrée, pour en faire saisir l'importance et dans la genèse de l'immunité et dans celle du caractère des maladies. — Plus récemment, le professeur Straus a tiré de cette *réceptivité*, établie par nous, *du cobaye vis-à-vis de la morve des avantages pratiques, permettant d'asseoir le diagnostic sur des bases irrécusables.*

Ajoutons que nos recherches sur la morve ont eu pour point de départ un cas de morve humaine.

132 — Deux infections primitives. — Deux infections secondaires. — (Septicémie gangrèneuse. — Infection secondaire au cours d'une fièvre typhoïde.) *Soc. Clin.*, 1886; *France méd.*, 11 mars 1886, avec M. Brissaud.

Trois points intéressants sont à relever dans cette communication : 1° la rareté de cette complication ; 2° l'absence de lésions intestinales chez des sujets porteurs, en pleine épidémie, du reste, de tous les signes de la dothiénentérie; 3° la multiplicité des germes, l'association bactérienne.

Depuis cette époque on a reconnu que le bacille d'Eberth peut évoluer sans léser l'intestin ; d'un autre côté, le rôle des associations microbiennes s'est singulièrement accru. — Ce que nous avancions, en 1886, a reçu pleine confirmation; nous avons été parmi les *défenseurs de la première heure d'opinions qui, à l'heure présente, sont si universellement acceptées qu'elles paraissent très anciennes.*

133. — Tuberculose et morve. — Inoculation; réinoculation. — (Différence avec la syphilis.) *Revue Méd.*, juin 1885.

J'ai montré qu'il est possible de réinoculer la tuberculose ou la morve à un sujet en puissance de ces maladies. — Ces doctrines ont été confirmées par M. Arloing, par MM. Cadéac et Mallet.

M. Arloing a cependant fait une objection à notre technique. — Il pense que les bacilles déposés, lors de la seconde inoculation, ont pu vivre *in situ.* — Toutefois, leur nombre, la marche des lésions, prouvent qu'ils ont réellement prospéré, sans venir d'ailleurs. — L'objection n'est donc que possible; elle n'est pas démontrée, d'autant que, dans un cas, l'examen de ces bacilles eut lieu neuf semaines aprés cette réinoculation.

Nos conclusions n'empêchent point l'idée de vaccination; ceux qui nous ont prêté cette opinion ont prouvé qu'ils avaient lu bien légérement[1].

1. Depuis cette époque, on a vacciné; on a amélioré, guéri, du moins on l'a prétendu, suivant les auteurs, des tuberculoses locales, même générales. — Aprés d'autres, j'ai injecté du sang de chien ayant reçu du virus bacillaire ; j'en ai injecté dans les arthrites tuberculeuses d'un lapin ; j'ai vu ces arthrites diminuer un peu ; néanmoins, ce lapin est mort ; j'ai également tenté avec quelque succès (voir paragr. 201) une sérothérapie des lupus simples.

Koch a affirmé que les inoculations successives s'éteignent, après avoir présenté des aspects singuliers. — Malgré les lacunes de la démonstration, je rappelle ici que j'ai insisté sur les différences des virus inoculés, sur l'inégalité des espaces compris entre ces inoculations, etc., sur la dissemblance des conditions dans lesquelles ont été faites ces recherches et les miennes.

La durée du temps qui s'écoule entre ces inoculations a de l'importance, car, au début, l'animal peut être prédisposé ; la résistance, on le sait, s'établit lentement.

Du reste, dans les recherches de Koch, on voit que la réinoculation réussit, mais on voit également qu'elle ne réussit pas indéfiniment : elle est, en tout cas, plus aisée à obtenir que dans la syphilis.

Il est probable que, dans l'affection vénérienne, les produits vaccinants prédominent, tandis que, dans la bacillose, les substances prédisposantes tiennent une assez large place ; les effets hâtifs de la tuberculine tendent à le prouver.

On sait aujourd'hui que, parmi les toxines, les unes augmentent la résistance, alors que les autres la font fléchir. — Éclairées par ces données, sorties en grande partie du laboratoire de Pathologie générale, nos expériences comportent des renseignements d'un ordre tout à fait général.

134. — Septicémie consécutive au charbon. *Soc. Biol.*, 2 août 1884.

135. — Une septicémie expérimentale. Paris, 1885. Thèse inaugurale.

J'ai indiqué, dans ce travail, des tentatives, absolument négatives du reste, de thérapeutique antiseptique. — J'ai introduit, en variant les procédés, des corps qui se montrent bactéricides *in vitro*, soit isolément, soit en les associant ; je n'ai obtenu aucun résultat satisfaisant. — J'ai eu le même insuccès pour la maladie pyocyanique, malgré une marche plus lente de l'infection : *ces expériences démontrent clairement le rôle des toxiques dans l'infection*, opinion aujourd'hui classique.

Dès 1884, — dans ces questions cette date est relativement ancienne, — *j'ai pu montrer, à l'aide de faits précis, qu'une infection, le charbon, favorise par-*

fois, au moment de la mort, le développement d'un germe secondaire : c'est là l'origine des associations bactériennes, associations qui constituent aujourd'hui une des plus grosses questions.

On trouvera également, dans ce travail, des données relatives à la *transmission placentaire*, aux *toxines*, aux *portes d'entrée*, *données qui*, surtout en tenant compte de l'époque de leur publication, offrent *un intérêt réel, attendu que les documents positifs, relatifs à ces sujets, étaient alors des plus rares*.

Si l'on avait eu présents à l'esprit ces faits concernant l'insuccès des antiseptiques, certains médecins ne se seraient pas étonnés, quelques années plus tard, de voir le mercure administré à des syphilitiques ne pas entraver, chez ces syphilitiques, l'évolution du streptocoque. — *De même, la pullulation d'une bactérie, sur un terrain qui vient d'être contaminé par un autre agent, aurait paru chose moins nouvelle.*

135 *bis*. — **Microbes dans les oreillons.** *Soc. Biol.*, 28 mai et décembre 1881, avec M. Capitan.

Dans cette affection, nous avons reconnu que les humeurs internes ne sont pas toujours stériles, *sans nous permettre de dire, faute de pouvoir reproduire la maladie, que ces germes étaient pathogènes.* — Karth, Aldman, Bordas, etc., ont apporté des confirmations; quelques auteurs ont conclu aux relations de cause à effet. — *Nous nous sommes gardés de le faire, bien qu'on nous ait quelquefois prêté cette opinion.*

136. — **Diffusion des microbes dans l'organisme.** — (Influence du genre de mort). *Soc. Biol.*, 17 décembre 1892, et *Traité méd. Charcot-Bouchard*, tome I, art. *Infection*.

Les germes se répandent plus ou moins vite dans l'organisme, au moment de l'agonie ou après la mort.

Nous avons montré que les affections qui portent sur l'intestin facilitent, comme on pouvait le prévoir, cette diffusion; l'ablation partielle ou totale du tube digestif agit sur elle. — Les intoxications la modifient également.

Ces faits vérifiés, puis étendus, permettent de *prévoir la rapidité de la putréfaction*, le *danger de certains cadavres*; ils peuvent intéresser le médecin légiste.

— D'autre part, ces résultats font éviter des erreurs; ils révèlent les infections *post-mortem*.

137. — Substitution d'un germe à un autre au moment de la mort. (Inédit.). — Voir aussi *Path. génér. de M. Bouchard*, tome II, chap. III, VI, VII.

Cette observation comporte, *à côté des considérations théoriques, un enseignement pratique*, à savoir que, dans les heures qui suivent le décès, *on peut recueillir des parasites distincts de l'agent de la maladie qui a conduit à la mort.*

A l'instant précis où ce que nous appelons la mort survient, nos éléments anatomiques, pour une part, sont avariés depuis longtemps. — D'un autre côté, un certain nombre de ces éléments continuent à vivre au delà de la cessation du fonctionnement du cœur. — Les milieux, changés pendant la maladie, changent encore après sa terminaison; cette succession de milieux, sans parler de la chute des barrières épithéliales, explique pourquoi une des nombreuses bactéries incluses dans nos cavités, dans l'intestin, peut se mettre à pulluler, à remplacer un germe qui jusque-là fourmillait dans les humeurs.

Dans notre cas, on avait retiré du liquide ascitique d'un malade, un jour avant la terminaison fatale, d'abondants pneumocoques; ce malade ayant succombé, on n'a plus découvert, une heure après la mort, dans ce liquide, que le bacterium coli.

On sait le rôle sans cesse croissant de ces associations chez le vivant. — Ce rôle, découvert par MM. Bouchard, Roger, Monti, par nous-même, s'étend tous les jours; on l'invoque aujourd'hui dans la genèse du choléra, de la fièvre typhoïde, etc.

137 *bis*. — Note relative à la bactériologie du lait. — (Variations du lait.) *Soc. Biol.*, 2 février 1895.

Je montre la fréquence de la *contamination du lait par des germes*, même à l'état normal, surtout dans les premières doses qui sortent. — Ces germes, ordinairement sans virulence, peuvent *devenir actifs par le fait de la maladie.* — J'ai vérifié ce fait dans un cas d'abcès du rein.

Dans un second cas, j'ai pu voir, avec M. Millet, que le lait du sein normal

était très pauvre en graisse, les leucocytes s'étant portés du côté atteint. — *A droite comme à gauche, pour des raisons différentes, le lait est donc alors altéré* (inédit).

138. — Répartition des microbes dans l'organisme pendant la vie. — Mécanisme des effets de la révulsion, avec M. Duclert; *Traité Pathol. génér.*, tome II, chap. III, XII.

Des expériences nous ont révélé l'importance des irritations préalables sur la répartition des germes.

Un rein cautérisé contient beaucoup plus de bactéries qu'un rein sain, quand on les injecte dans les vaisseaux. — La révulsion, l'ignipuncture les attirent dans les tissus sous-jacents. — Grâce à ces procédés, nous avons pu, assez rarement, du reste, prolonger l'existence des sujets infectés.

Les agents pathogènes, répandus partout chez les témoins, viennent se localiser, pour une part, dans le tissu conjonctif voisin de la cautérisation, épargnant ainsi les viscères, les tissus importants chez les sujets soumis à la révulsion. — Il s'agit probablement là de modifications circulatoires ou nutritives.

Si on pousse trop loin la révulsion, on dépasse le but. — C'est ainsi que si l'on cautérise trop fortement la région lombaire droite, non seulement on décèle plus de microphytes dans les mailles cellulaires sous-jacentes, mais encore dans le rein de ce côté droit. — Par contre, le poumon, le foie, la rate, etc., en renferment moins que chez les sujets non cautérisés.

Ces expériences, évidemment, ne réussissent pas toujours; elles échouent en particulier, quand la maladie évolue trop vite; elles sont, d'ailleurs, pour notre part, insuffisantes numériquement. — Il faut employer un virus peu abondant, peu virulent, chez un sujet en bonne santé.

L'histoire des abcès dits de fixation, abcès préconisés par le professeur Fochier, est éclairée par ces données, *par cette démonstration expérimentale du rôle de la révulsion.*

139. — Associations microbiennes. *Journal de chimie*, 1889; *Traité Pathol. génér. de M. Bouchard*, tome II, chap. VII.

Je me suis efforcé de mettre en évidence le rôle de ces associations, de montrer que les germes secondaires, le plus souvent non spécifiques, viennent,

en général, de nos cavités ouvertes. — J'ai signalé le mécanisme mis en jeu par l'infection pour appeler l'infection, *la prédisposition créée par les toxines.* — M. Bouchard, le premier, a fait voir que les toxines d'un microbe facilitent son évolution; dans ce but, *il s'est servi du bacille pyocyanogène*; il a prouvé aussi que les ferments figurés digestifs aident au développement des agents du pus. — *On sait l'importance prise, depuis lors, par cette question.*

CHAPITRE VII

ETUDES DE PATHOLOGIE INTERNE BASÉES SUR L'EXPÉRIMENTATION

Voies digestives et annexes

140. — **Fièvre de digestion.** — **La fièvre** (Son mécanisme), *Journal de Chimie*, 1889, et *Traité de médecine*, vol. 1, chap. V.

Attaché pendant deux ans à un dispensaire d'enfants, j'ai étudié cette fièvre; j'ai surtout mis en évidence les heureux effets de l'hygiène alimentaire, des antiseptiques insolubles, infiniment plus utiles que la quinine, malgré l'allure intermittente du phénomène, dont j'ai précisé la marche. — J'ai ainsi contribué à prouver que, chez l'homme, des sécrétions digestives sont pyrétogènes : l'intermittence dérive de l'intermittence de la formation, de la sécrétion, de l'absorption. — J'ai, ainsi, *fourni la démonstration expérimentale de cette donnée, à savoir que les produits de la cellule sont thermogènes.* (Voir paragraphes, 46, 47, 228.)

141. — **Urée et cancer de l'estomac** (Les causes de variation de l'urée). — (Germes et néoplasme), en collaboration avec M. Crochet. Exposé des Titres, 1892, et *Leçons de Pathog. appliq.*; VII[e] leçon [1].

A la suite du travail de Rommelaere, soutenant que dans le cancer gastrique l'urée fléchit, une série de recherches discordantes ont paru.

Chez plusieurs malades j'ai pu voir cette urée tomber à 5, 3, 2 gr. 80 par

1. Sous le titre de *Leçons de Pathogénie appliquée*, j'ai réuni les principales leçons que j'ai dû professer pendant ma suppléance de la chaire de clinique médicale de l'Hôtel-Dieu. — Je m'efforce, dans ces leçons, de rechercher avant tout la genèse des accidents, d'associer aux anciens procédés de l'observation les techniques nouvelles de l'expérimentation, d'appliquer à l'homme les notions acquises sur l'animal, d'introduire dans la salle d'hôpital les données du laboratoire.

vingt-quatre heures; l'alimentation consistait en un litre de lait que des vomissemments incessants rejetaient en partie. — A la fin de la vie, chez l'un d'eux, le chiffre de l'urée s'est soudainement élevé de 5 à 15; l'*inanition avait amené le passage, dans le sang, d'une série de déchets cellulaires*. — J'ai ajouté cette cause de variation à celles qui dérivent de la gastrite, de la qualité, de la quantité des aliments, de l'alcoolisme, etc.

En outre, j'ai montré comment le cancer, *en affaiblissant l'économie, en supprimant l'acide chlorhydrique, en ouvrant les portes, appellent les germes*.

142. — **Colite à forme cachectique.** (Auto-intoxication; rôle de la muqueuse. — Reproduction expérimentale.) *Congrès de Caen*, Assoc. Franç., août 1894. — Voir aussi *Soc. Biol.*, 21 décembre 1895, et *Arch. Phys.*, 1896 et *Leçons Pathog. appliq.*, VIIIe leçon.

J'insiste dans ce travail sur la *fréquence de la colite pseudo-membraneuse*, fréquence que m'a confirmée le professeur Dieulafoy. — J'insiste sur la durée du mal, *sur l'aspect cachectique* de certains malades; le défaut de nutrition, l'inanition résultant de l'état du tube digestif, l'*auto-intoxication* conduisent à un amaigrissement, à un dépérissement, qui peuvent faire penser, mais à tort, à la tuberculose.

J'ai montré, avec M. Cassin, que certains poisons, en *traversant cette muqueuse, subissent des modifications, des atténuations; cette membrane agit sur eux comme elle agit sur les peptones qui, en la franchissant, perdent une partie de leur toxicité, changent de constitution. Or, parmi les toxines, beaucoup sont des albumoses plus ou moins analogues à ces peptones*.

142. — **Maladies du foie et Folie.** (La folie hépatique.) *Soc. Biol.*, 30 juillet 1892.

Les aliénistes décrivent aujourd'hui cette folie que j'ai signalée, en me basant sur les relations d'un délire apyrétique, tranquille, et de l'état du foie chez plusieurs malades atteints de cirrhose ou de cancer hépatique. — Les améliorations de ces affections concordaient avec celles de ce délire.

J'ai rangé cette folie, due à l'absence de destruction des poisons par le foie, à côté de la folie brightique, attribuable au défaut d'élimination : *ces faits sont aujourd'hui classiques*.

143. — Les ictères. — Epidémicité. — Hypertrophies du foie. — Mécanisme des désordres (Étude expérimentale). *Leçons de Pathogénie appliquée* (IX et Xe Leçon) et *Bull. Méd.*, 19 février. 1896.

Les ictères épidémiques s'observent surtout chez des individus qui ont remué des boues, des vases, qui ont respiré des odeurs putrides. — *Je prouve qu'il ne s'agit pas là de germes s'échappant de ces milieux* : les corps solides ne sortent pas des liquides; *il s'agit de poisons volatils, qui, issus de ces liquides, de ces terres, pénètrent dans l'économie, l'intoxiquent, resserrent les capillaires, s'opposent à la sortie des sérums bactéricides ou antitoxiques, des leucocytes phagocytaires, affaiblissent l'organisme qu'envahissent alors des germes préexistant dans l'intestin* : je me base sur des faits expérimentaux.

Ces observations m'ont conduit à expliquer *la constipation des ictériques par le manque d'eau dans l'intestin*, résultat de l'obstruction du cholédoque, qui, dans le haut de cet intestin, normalement doit déverser beaucoup de liquide; elles permettent aussi d'expliquer *la diminution de température par les propriétés calorimétriques de la sécrétion hépatique* (voir paragr. 226), *les modifications cutanées, circulatoires, par ses attributs physiologiques.* — J'insiste sur cette notion, à savoir qu'une foule *de causes* (*infection, auto-intoxication, poisons, etc.*), *en dehors de l'alcoolisme, produisent des cirrhoses*, que *les acides sulfoconjugués, que la dose d'urée, d'ammoniaque, que la glycosurie*, etc., permettent, par leur présence ou leur absence, de juger du fonctionnement de la glande biliaire.

144. — Endocardite du cœur droit à staphylocoque. — Rôle de la croissance. — Les modifications chimiques du terrain. — Utilité des principes minéraux. *Leç. Pathogén. appliq.* (XIIIe Leçon) et *Sem. Méd.*, mars 1896.

A la suite d'une amygdalite à staphylocoques, un adolescent, à croissance rapide, succombe à une endocardite du cœur droit. — Or, ce staphylocoque était doué d'une virulence atténuée. — La mort, ne pouvant pas être attribuée à l'énergie du parasite, a dû être rapportée à la faiblesse de l'organisme. — *J'ai montré que la croissance avait appauvri les humeurs, le névraxe,*

en principes minéraux, principes qui jouent un rôle dans la défense, incitent les tissus, les stimulent. — L'insuffisance du terrain devient là quelque chose de positif, de précis : on peut traduire cet état du terrain par une sorte d'équation chimique.

Voies respiratoires

145. — Suppuration des poumons. (Infections associées.) *Rev. Méd.*, janvier 1893.

Cette étude, entreprise avec M. le professeur Ducamp, met en évidence le *rôle des associations microbiennes*; elle prouve aussi *la réalité de la contingence de la propriété pyogène*, principe aujourd'hui admis.

146. — La Tuberculose. — Granulie. — Lésions pleurales. — Gaz pleuraux. — La Pression. — Pathogénie expérimentale. — Genèse de ces phénomènes. — *Leçons de pathogénie appliquée* (XIV[e] Leçon).

Dans cette étude, je m'efforce de mettre en lumière les rapports de la plèvre et de la tuberculose. — Une pleurésie peut être initialement tuberculeuse[1]; mais, d'autre part, les adhérences, la sclérose pleurale, en obligeant le *poumon à se surmener*, à tirer en quelque sorte sur ses adhérences au lieu de glisser aisément, *en supprimant* par obstruction une série de voies lymphatiques, de canaux vecteurs de fluides nutritifs, *placent les poumons en infériorité de défense.*

Au cours de cette même étude, j'ai montré que *les germes, surtout les anaérobies, engendrent des gaz*, propriété qui *résout le problème consistant à expliquer la présence de ces gaz dans des séreuses malades mais demeurées closes; on invoquait jusqu'alors des fonctions gazogènes de ces séreuses.*

En outre, j'ai expliqué *l'état de la pression, en général basse, par l'action vaso-motrice, vaso-dilatatrice de la tuberculine*, action vaso-motrice des toxines mise en lumière par nos recherches.

Étudiant les lésions du foie, des reins, j'ai fait voir que les *viscères constituent une série de bouillons de culture différents juxtaposés*; on trouve des cavernes dans le poumon, dans les voies biliaires, exceptionnellement dans le foie; j'ai fait voir également qu'*un virus crée des lésions spécifiques à côté d'alté-*

1. Travaux du professeur Landouzy; enseignement du professeur Tripier, etc.

rations inflammatoires ou dégénératives: on observe, dans le rein, par exemple, et des tubercules et des néphrites et des régressions graisseuses, amyloïdes.

147. — La Pneumonie lobaire aigue (Localisation; incubation; crise, etc. — Pathogénie. Explication). — *Leçons de pathogénie appliquée* (XV[e] Leçon).

A propos de plusieurs cas, je montre que le *système nerveux peut localiser un processus dans un des côtés du thorax*. — Je montre aussi que *la coloration de l'expectoration tient aux métamorphoses que le pneumocoque imprime à l'hémoglobine*. — Je prouve que *l'incubation* correspond à la période pendant laquelle les microbes pullulent; *elle commence à l'instant de leur entrée en scène*; *elle prend fin, quand ces microbes sont assez nombreux, ont fabriqué assez de poison pour provoquer des troubles morbides*. — J'explique *la crise par l'expulsion des poisons, par la cessation de toute activité de la part du germe*, phénomène dû en partie à l'apparition de l'état bactéricide.

148. — Urémie. — Reins atrophiés (Luxe de tissus). *Soc. Anat.*, 2 mars 1883.

Cette observation, ce travail mettent en évidence *ce grand fait du luxe des organes*. — La Physiologie établit qu'une parcelle du corps thyroïde, du pancréas, suffit à s'opposer à l'apparition du myxœdème, du diabète. — Je prouve que *quelques glomérules, quelques tubuli assurent un certain degré d'épuration*, à la condition de disparaître lentement, progressivement; *la lenteur des processus chroniques de dégénérescence, plus encore que le scalpel du physiologiste, réalise ces conditions*.

149. — Les Néphrites. — Leur Genèse. — Le Mécanisme des symptômes basé sur l'expérimentation. *Leçons de Pathogénie appliquée* (XVI[e] et XVII[e] Leçon).

Je montre *comment l'hérédité, comment une série d'infections intervenant par les germes, les toxines, les troubles vaso-moteurs, les embolies, les thromboses, la concurrence vitale, etc., appellent, fixent les processus microbiens*. — *J'explique ces désordres en me basant sur les propriétés expérimentalement établies des principes retenus*. — Ces principes diminuent la capacité respiratoire des globules,

élèvent la pression, irritent, en cherchant à s'éliminer, l'intestin, les séreuses, la peau, actionnent les centres nerveux, etc. : *ces attributs rappellent ceux des bactéries.*

150. — Paralysie pyocyanique. (Caractères anatomiques et caractères cliniques. — La Clinique reproduite par la médecine expérimentale.) *Soc. Biol.*, 10 mars 1888; avec M. Babinski.

On a souvent dit que sur l'animal on ne reproduisait pas ce qu'on observe chez l'homme; *on a soutenu qu'on créait des symptômes, des lésions, non des maladies, des types cliniques. — Notre but a été de prouver la fausseté de cette affirmation.*

Nous n'avons pas seulement réalisé, entre autres phénomènes, une paralysie quelconque, *mais du spasme, de la douleur à la traction, des contractures avec membres en flexion, des rétractions tendineuses analogues à celles décrites par M. Charcot, de la rétention d'urine, de l'atrophie musculaire apparente*, tous les détails cliniques, etc. — D'ailleurs, tous les procédés d'exploration ont ici été mis en œuvre, électricité, percussion des tendons, etc. — Nul ne contestera, j'imagine, que reproduire un symptôme aussi typique, aussi caractéristique apporte une démonstration autrement décisive en faveur de la théorie des produits solubles comme agents morbifiques que la simple somnolence de la poule.

151. — Alcoolisme. — Méningite suppurée latente (chez un pneumonique). — (Lésion devenue classique.) *Soc. Anat.*, 23 juin 1882.

Cette observation a paru à l'époque où Bozzolo, *invoquant déjà l'action microbienne*, publiait son important mémoire sur les complications nerveuses de la pneumonie. — *Elle a fourni un argument en faveur de la fréquence de ces complications, dont la démonstration est aujourd'hui parachevée.* — L'intérêt de ce fait tient à l'état des idées au moment de cette publication.

152. — **Tumeur du cervelet** (Localisation cérébrale : L'équilibre). *Soc. Anat.*, 10 novembre 1882, en collaboration avec M. Faisans.

Cette tumeur était un sarcome avec grande poche kystique. — Le liquide contenait 70 grammes pour 1000 de matières fixes, 60,20 d'éléments albuminoïdes, 9,80 de sels minéraux.

En raison de la *titubation considérable présentée par le malade*, on avait pensé, suivant l'opinion de Nothnagel, à une altération portant sur les vermis. — L'autopsie a pleinement justifié ce diagnostic.

Il convient de signaler aussi le phénomène de Cheyne-Stokes relevé sur ce malade par Lasègue, dont nous avions l'honneur d'être alors l'interne.

En somme, cette observation concourt à fixer, à préciser les localisations cérébelleuses.

153. — **Sclérose médullaire systématique combinée** (Fait démontrant que plusieurs cordons de la moelle peuvent dégénérer systématiquement à la fois), avec M. Babinski. *Rev. de Méd.*, novembre 1886.

Chez un malade présentant à la fois les signes de l'ataxie locomotrice et de la sclérose latérale, nous avons découvert, *à une époque où cette question était à l'étude, une sclérose combinée des cordons postérieurs et latéraux*; la propagation s'est faite grâce aux vaisseaux, aux fibres commissurales, etc.

154. — **Maladie de Basedow** (La Physiologie explique les symptômes). — *Leçons de Pathogénie appliquée.* (XVIIIe Leçon.)

C'est en me basant sur les données pathologiques que j'interprète les accidents : *il s'agit d'une étude de physiologie appliquée.* — La lésion des vagues fait comprendre *la tachycardie*; celle du moteur oculaire commun cause les *troubles de l'œil*, l'*exophtalmie*, le globe étant insuffisamment retenu; *les détériorations du pneumogastrique, des noyaux bulbaires, du névraxe, etc.*, expliquent les *accidents respiratoires, digestifs, les désordres vaso-moteurs de l'intestin, le tremblement.* — *La glande ne détruit pas tous les poisons qu'elle doit anéantir;* ces

poisons agissent sur cet appareil nerveux : *c'est là le type des accidents par vice de fonctionnement d'une glande interne.*

155. — Mécanisme des Paralysies. — *Leçons de pathogénie appliquée.* (XIX[e] Leçon.)

J'établis, *de par l'observation comme de par l'expérimentation*, que certaines causes, l'infection, altèrent le système nerveux soit spécifiquement, par elles-mêmes, soit indirectement ; *il y a des lésions tuberculeuses, syphilitiques. mais la tuberculose, la syphilis provoquent également des inflammations, des dégénérescences*[1] *: les spécifiques agissent dans le premier cas; ils échouent dans le second.*

156. — Le Diabète sucré. — Diversité des diabètes sucrés (Pathogénie basée sur l'expérimentation). — (II[e] Leçon.)

Une lésion placée sur le trajet de l'arc pancréatico-nervoso-hépatique, qui va du foie au pancréas en passant par les centres nerveux, peut occasionner le diabète. — D'autre part, si à chacun des points de cet arc est attaché l'attribut qui consiste à faire apparaître le sucre, chacun de ces points possède, en outre, des fonctions spéciales. — *C'est en me basant sur ces faits que j'établis pourquoi le diabète du pancréas diffère de celui du foie, du névraxe.*

157 — Obésité (Processus de chimie biologique. — *Leçons Pathog. appliq.*, III[e] Leçon.)

L'étude de l'obésité me conduit à étudier les divers temps de la nutrition, la lenteur de l'utilisation des graisses, l'accumulation des acides gras. — *Ces acides*, en s'échappant par la peau, *répandent une odeur spéciale, irritent le revêtement externe, provoquent de l'érythème; en outre, ils font fléchir l'alcalinité, exposent aux infections.* (Voir *Bul. Méd.*, nov. 1895.)

158. — La Chlorose. — Théorie ovarienne auto-toxique. — Opothérapie. (*Leçons de Pathogénie appliquée*) (XI[e] Leçon) et *Gaz hebd.*, janvier 1896.

Les éléments anatomiques des tuberculeux, des scrofuleux sont généralement petits, de vitalité inférieure; les artères sont étroites. — Quand la puberté, avec la

1. Lésions paratuberculeuses, parasyphilitiques du prof. Fournier.

grande activité nutritive qu'elle occasionne, survient, ces éléments anatomiques, surtout au niveau de l'appareil utéro-ovarien, sont insuffisants, inférieurs à leur tâche. Or, une partie de leur tâche consiste à conduire en dehors des poisons; la toxicité du sang, parfois plus faible après les règles, le prouve; de même les accidents observés chez les nourrissons de nourrices qui ont conservé leurs menstrues, au moment où ces pertes apparaissent. — De là cette notion qui fait de la chlorose une auto-intoxication par suite d'une épuration incomplète par les voies génitales.

159. — **Le Purpura** (Désordres expliqués par la physiologie, la bactériologie, etc.). *Leçons Pathog. appliq.*, XII[e] Leçon.

J'explique *le purpura* de l'infection par l'intervention des *propriétés vasomotrices* des toxines, par leur action *sur le sang*, sur les *nerfs*, sur les *vaisseaux*. — Quant à la *propriété hémorragique* des germes, elle s'acquiert par l'éducation; j'ai le premier soutenu cette opinion aujourd'hui universellement admise.

160. — **La Fièvre typhoïde. — Étiologie expérimentale. — L'eau — La Ponction de la rate. — Mécanisme des troubles morbides basé sur l'expérimentation. — Les poisons viennent et des germes et de l'économie. — La séro-réaction est la base du séro-diagnostic.** *Leçons de Pathogénie appliquée.* (IV[e] et V[e] Leçons.)

J'insiste sur les démonstrations suivantes, à savoir que le bacille d'Eberth existe parfois dans l'intestin de sujets bien portants; plus on étudie, plus on voit ce fait, à savoir *la présence dans l'économie des microbes pathogènes.* — J'ai cherché, dès 1886, le bacille d'Eberth dans l'eau (voir Épidémie d'Épinay-sous-Sénart; *Annales d'hyg. et de méd. lég.*), sans pouvoir le trouver : *on sait aujourd'hui qu'il vit péniblement dans ce milieu*; depuis les travaux de Grimbert, on admet qu'il est difficile de l'isoler, de le distinguer du bacterium coli; un signe, une technique, prise aujourd'hui pour certaine, demain est en défaut. — Néanmoins, si l'explication trop exclusive du fait est en discussion, le fait lui-même (il importe de ne pas confondre les deux choses) n'est pas discutable : *l'eau peut disséminer le mal, soit par le bacille spécifique qui, dans quelques cas, s'y rencontre, soit par des poisons solubles ou d'autres germes qu'elle intro-*

duit : dans ces conditions, l'économie est soumise aux influences ou d'une association microbienne ou d'une intoxication, facteurs éminemment favorables à l'infection : ce sont là mes conclusions, basées sur l'expérimentation, sur des données qu'appuient plusieurs de mes recherches.

Cette question de l'eau m'amène à étudier la question des *sources*, des *filtres*, questions dont je me suis fréquemment, longuement occupé comme membre du Comité consultatif d'hygiène de France; questions que j'ai développées avec détails dans le tome I[er] du *Traité de médecine* (Charcot-Bouchard) et le tome II du *Traité de pathologie générale*[1].

Je prouve que le plus léger traumatisme favorise l'évolution d'un germe, surtout si ce traumatisme porte sur un organe friable, chez un sujet malade infecté (expér. de Max Schuller; expér. personnelles). — Pour ce motif, *j'estime que la ponction de la rate est chose discutable au point de vue déontologique, d'autant plus que cette ponction*, tout au plus, *conduit à retirer un bacille qui, en dépit de la méthode d'Elsner, dont la certitude est aujourd'hui contestée par plusieurs*, est souvent *fort difficile à distinguer du bacille d'Eberth*. Donc, pour un bénéfice incertain, on expose le malade à un danger possible, sans parler, bien entendu, des accidents qui dérivent d'une antisepsie incomplète.

Je cherche à expliquer pourquoi les typhiques ont de la fièvre, de l'entérite, de l'albuminurie, etc., etc. — *Le premier*, comme l'a reconnu Sanarelli, j'ai prouvé que, *pour développer une entérite à l'aide de certaines toxines, il faut les introduire dans le sang, non dans le tube digestif*; après leur injection, en impressionnant les vaso-moteurs, en passant du sang dans l'iléon, ces toxines déterminent une inflammation qu'entretiennent les germes de cet iléon, le bacille du côlon ou des parasites plus élevés, tels que les amibes pathogènes de la dysenterie, suivant l'opinion en faveur de Kartulis. — Appliquant ces données à la dothiénentérie, il est possible de considérer cette affection, avec Sanarelli, comme évoluant primitivement dans le système sanguin ou lymphatique; *les sécrétions du bacille d'Eberth actionnent les vaso-moteurs, conformément aux propriétés que j'ai découvertes et qui me permettent d'affirmer que ces sécrétions sont aptes à agir sur ces nerfs* (voir paragr. 219); *ou bien elles s'éliminent au travers de l'intestin, cet intestin, ainsi que je l'ai établi* (voir paragr. 212), *servant*

1. Nul n'ignore l'impulsion utile donnée à cette question de l'eau par le prof. Brouardel

en grande partie à l'élimination. — Puis, l'infection secondaire entre en jeu, favorisée par les lésions préalables.

On peut expliquer *la fièvre* en s'appuyant sur *les attributs thermogènes des toxines*, attributs que j'ai mis en lumière en 1889 (voir paragr. 46, 47). — *Ces mêmes toxines sont capables de faire naître l'hémorragie, des éruptions, l'albuminurie, des néphrites, des lésions cardiaques, de la dyspnée, des accidents nerveux* (voir chap. III, IV de cet Exposé); en poursuivant depuis dix ans l'histoire des qualités physiologiques de ces principes, j'ai découvert ces propriétés : *c'est leur mise en jeu qui permet de comprendre la genèse de ces désordres.*

Il faut y joindre, je le prouve *expérimentalement*, la part de l'économie; *les tissus, troublés dans leur vie, dans leur nutrition, fabriquent, de leur côté, des poisons qui associent leurs effets aux poisons bactériens* (voir mon livre, *Poisons des tissus*).

J'ajoute que c'est à la fièvre typhoïde que M. Widal a appliqué le séro-diagnostic *basé sur la séro-réaction, phénomène que j'ai découvert en* 1889 (voir paragr. 84 à 90). — J'ajoute que, pour cette maladie, on a plusieurs fois, surtout en vue de la sérothérapie, cherché à recourir à la méthode de la vaccination par produits solubles démontrée par moi en octobre 1887 (parag. 84).

161. — Varia.

Dans une série de thèses, de travaux, que j'ai inspirés, je me suis efforcé *d'établir une foule de points discutés : la genèse des lésions mitrales chez les tabétiques, celle des phlébites du membre supérieur, le rôle des principes minéraux, la physiologie des séreuses*, etc. — Dès 1882, j'ai cherché à mettre en lumière comment certaines maladies aiguës, la fièvre typhoïde, par exemple, *loin de s'opposer*, comme on l'a soutenu, au développement de la bacillose, *le favorisent* : on sait le chemin fait, depuis cette époque, par cette question des associations microbiennes.

CHAPITRE VIII

PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE[1]. — SUJETS DIVERS

Système nerveux. — Appareil musculaire

162. — Signes fonctionnels de lésions encéphaliquee chez le lapin dans la maladie pyocyanique. — Hématomyélie expérimentale. *Soc. Biol.*, 22 novembre 1890; 11 janvier 1896, en collaboration avec M. Laborde; *Congr. Bordeaux*, août 1895.

Cette réalisation expérimentale des signes d'un foyer sanguin, obtenu à l'aide d'un virus, dans les hémisphères, permet de comprendre la genèse de certains désordres, de certaines paralysies observées au cours des fièvres.

Ici les phénomènes prédominants ont été : torsion de la tête, du cou, mouvements de rotation, etc. Dans le second cas, on a noté une paraplégie spasmodique.

163. — Lésions encéphalo-pédonculaires répondant aux troubles fonctionnele, obeervés dans la maladie pyocyanique. *Soc. Biol.*, 6 décembre 1890, avec M. Laborde.

Un lapin inoculé a offert, *en pathologie comparée, des désordres connus des physiologistes* (mouvements de manège, de rotation). — Ce lapin avait reçu le bacille pyocyanique, qui avait fait naître un foyer *hémorragique pédonculaire.* — Cette observation prouve que l'infection est capable de faire apparaître les perturbations les plus spéciales.

Les procédés pathogéniques invoqués au paragraphe 148 font saisir le mécanisme de ces perturbations.

1. Comme on a pu s'en assurer par la lecture, le titre de pathologie ou de médecine expérimentale s'applique à la plus grande partie de nos travaux des chapitres précédents ou suivants; ils ne se rencontrent pas uniquement dans ce chapitre VIII. — J'ai dû établir des divisions dans l'intérêt de la clarté.

164. — Épilepsie spinale expérimentale. — Spasme des extrémités sous l'influence des toxines — (Athétose). *Soc. Biol.*, 18 mai 1895.

En produisant des foyers sanguins dans la moelle, toujours à l'aide des virus, j'ai pu faire apparaître une épilepsie spinale manifeste, accompagnée d'athétose, d'exagérations des réflexes. — *Ces faits-là sont les premiers de cet ordre, en tant que causés par des virus.*

165. — Accidents épileptiformes (crises générales) **expérimentaux. — Lésions des cellules des centres.** *Soc. Biol.*, 21 novembre 1896 et 9 janvier 1897.

Chez un cobaye, qui en mai 1896 avait subi la section des deux sciatiques et reçu des toxines diphtériques, j'ai vu, au bout de cinq mois, se développer de *véritables crises épileptiformes* soit spontanées, soit sous l'influence d'une irritation de la peau du cou. — En pinçant les téguments du côté opposé, on transférait la crise. — En soumettant le sciatique à l'extension, on l'arrêtait. — On a décelé des lésions des centres assez en rapport avec l'idée d'une action des toxines à cause de leur diffusion régulière. — *Ces expériences éclairent la question des rapports de l'épilepsie et de l'infection ou des traumatismes nerveux* : ces expériences, comme celles des paragraphes 162, 165, etc., sont bien de nature à mettre en évidence le rôle, *l'utilité de la médecine expérimentale* dans les problèmes de la pathologie, *surtout de la pathologie du système nerveux.*

Grâce à M. Thomas, j'ai décelé dans la moelle d'intéressantes lésions des cellules; ces lésions font comprendre pourquoi le névraxe subit aisément l'influence des excitants.

166. — Symétrie et infection (Influence réciproque des organes pairs). *Congrès Nancy*, août 1896, et *Thèse de M. Prezdniewicz.* Paris, 1896.

J'ai produit un grand nombre d'infarctus symétriques des deux reins à l'aide des microbes; ces infarctus doivent leur symétrie à ce fait que pour obstruer des capillaires, il faut le plus souvent les rétrécir; de cette façon ces microbes sont assez volumineux pour des orifices diminués; *or, cette action*, je l'ai prouvé (voir parag. 219), *est centrale; de là son existence et à droite et à gauche.*

Dans d'autres cas, *cette symétrie est due simplement à la symétrie de l'organe ou de la fonction* : il y a une néphrite et à droite et à gauche dans l'infection, parce que, au travers du rein, et à droite et à gauche, passent des germes ou des toxines.

D'un autre côté, un viscère pair altéré retentit sur son homologue, une main sur une main, un œil sur un œil, un poumon sur un poumon; *le viscère homologue ainsi modifié est un terrain préparé pour le mal qui a déjà envahi le premier de ces viscères.* — C'est là, du reste, l'intéressante doctrine que le professeur Panas édifie pour expliquer l'ophtalmie sympathique. — Dans un cas d'*abcès du sein*, j'ai pu voir, avec M. Millet, *le lait du côté normal perdre sa graisse, à mesure que les leucocytes se portaient du côté atteint* : voilà encore une modification due à l'influence de l'organe pair.

167. — Influence des toxinee microbiennee enr la contraction mueculaire. *Soc. Biol.*, 28 nov. 1896.

Avec Mlle Pompilian, au laboratoire du professeur Richet, j'ai vu que *les toxines modifient singulièrement la contraction musculaire.* — On comprend ainsi les soubresauts, les spasmes, etc., observés au cours de l'infection, surtout dans les formes ataxiques des fièvres : *ces expériences expliquent, éclairent les accidents de la pathologie, suivant le but de la médecine expérimentale.*

Maladies générales.

168. — Étude eur la pathogénie de certaines donleure oseeuses. *Arch. méd.*, décembre 1882, avec le professeur Guignard.

Les phtisiques, les diabétiques, en dehors des névralgies, éprouvent quelquefois des douleurs sur le trajet des os, à la pression en particulier. — D'une part, nous avons fixé les caractères de ces douleurs : d'autre part, nous avons prouvé l'abondance des acides urinaires, de l'acide lactique spécialement, chez ces sujets. — *De là l'hypothèse d'une action de ces acides sur la charpente minérale, phosphatique, hypothèse basée sur la phosphaturie des tuberculeux, des glycosuriques, sur nos analyses, sur les travaux de MM. Bouchard, Teissier, Heitzmann, Dufourt, Morat*, etc.

169. — Influence des extraits thyroïdiens sur la nutrition. (Action d'amaigrissement; usage dans l'obésité.) *Soc. Biol.*, 29 déc. 1894.

En faisant ingérer des parcelles de ce tissu, *j'ai vu maigrir d'une façon intense les animaux* : de là l'idée de l'employer pour traiter l'obésité.

170. — Maladie d'Addison. — Tracés ergographiques. — Diurèse causée par l'extrait capsulaire, avec MM. Langlois et Abelous, et *Soc. Biol.*, 2 juillet 1892; *Arch. Phys.*, 1892.

J'ai pris des tracés, *à l'aide de l'ergographe de Mosso*, et chez un tuberculeux simple et chez un tuberculeux Addisonien, arrivés, l'un et l'autre, à la même période de la bacillose : ces tracés, mieux que tout commentaire, mettent en évidence l'*action dynamogène de ces organes*. — Voir les tracés à la page 125.

171. — Diabète expérimental et diabète de l'homme. *Soc. Biol.*, 21 octobre 1893.

J'ai montré, en m'appuyant sur la prédisposition à l'infection, sur les lésions du foie, des reins, sur l'amaigrissement, sur la polyurie, etc., *les analogies considérables existant entre le diabète humain et celui qui s'observe chez les animaux privés de pancréas.*

172. — Infections pancréatiques ascendantes expérimentales. — Glycosurie ou diabète consécutifs. *Soc. Biol.*, 26 mai 1894, avec M. Carnot.

J'ai pu réaliser, dans des cas rares, difficiles à obtenir, une glycosurie ordinairement passagère, peu marquée, *en inoculant des microbes dans le canal de Wirsung.* — Ces microbes agissent en détruisant le pancréas; ils agissent comme agirait un corps chimique ou physique, un liquide coagulant, un bistouri, tout agent capable de supprimer ce viscère : ces expériences sont bien de nature à montrer *combien est parfois banale l'intervention d'un germe;* elles mettent en lumière, *d'une part, l'importance de la cellule, d'autre part, le rôle secondaire du parasite.* — Ce qui domine la question, ce sont les propriétés du pancréas.

Fig. 17. — Le tracé le plus élevé est celui d'un homme sain ; le tracé moyen est celui d'un tuberculeux ; le tracé inférieur est celui d'un second tuberculeux dans le même état que le précédent même moins avancé, mais addisonien. — L'amplitude des oscillations est en rapport direct avec la force déployée.

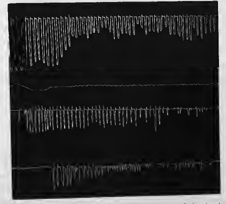


Fig. 18. — Cette figure donne la suite des trois tracés de la figure 17, dans le même ordre

Il est à remarquer que l'abouchement du conduit de Wirsung dans l'intestin rend sa contamination possible, à la façon de celle du cholédoque. — *Il ne s'agit pas là d'une pure curiosité d'expérimentateur.*

173. — **Tuberculose expérimentale. — Hypertrophies croissantes des rates.** *Soc. Anat.*, 6 avril 1883, en collaboration avec M. Capitan.

Ces recherches ont apporté un argument *en faveur de la nature infectieuse de la tuberculose si longtemps discutée jusqu'au bacille;* en outre, on peut les invoquer, *en faveur du rôle encore bien obscur de la rate dans l'infection.* — Plus la maladie évoluait rapidement, plus la virulence était grande, plus cette rate était volumineuse, du moins dans quelques-uns de nos cas.

174. — **Influence de l'électricité sur la cellule microbienne.** *Arch. Phys.*, 1893, avec le professeur d'Arsonval.

Le plus souvent, quand on a cherché à étudier l'influence de l'électricité sur les microbes ou leurs sécrétions, on a agi par la chaleur, par l'électrolyse, chimiquement. — En utilisant les courants à haute fréquence, nous avons pu voir que *ces courants, intervenant réellement en tant que fluide, exerçent une action parfois indiscutable quoique relativement peu accentuée, malgré l'élévation du potentiel*, sur la forme, les sécrétions, le nombre des bactéries.

Ces courants peuvent aussi affaiblir les toxines; le fait est inconstant, peu marqué, mais, dans des conditions spéciales, réel.

Bonome, Viola, Casciani ont vérifié ces résultats; ils les ont dépassés de beaucoup; ils ont atténué de 1 à 10 au lieu de 1/2 à 1 : certains auteurs n'ont rien obtenu. — Nous avons déjà utilisé une partie de ces faits à propos de l'étude du mécanisme des causes (chap. II).

175. — **Influence des maladies de la mère sur le développement de l'enfant**, avec M. Nobécourt. *Soc. Biol.*, 26 octobre 1895. — **A propos de l'influence de l'infection sur la descendance.** *Soc. Biol.*, 16 nov. 1895. — **Influence des toxines sur la descendance.** *Arch. Phys.*, 1895. — *Thèse* Martel, nov. 1896.

Expérimentalement, j'ai prouvé avec M. Gley (voir paragr. 192; 193; 194) que *les toxines peuvent s'opposer au parfait développement des animaux.* — J'ai vu des

femmes atteintes de diverses infections donner le jour à des rejetons, qui prenaient 0, 4, 10, 15, 20 grammes, au lieu des 30 ou 40 grammes physiologiques, les nourrices étant les mêmes. — Or, *certaines toxines*, comme je l'ai prouvé, impriment parfois aux tissus à des doses déterminées, dans des conditions spéciales, *un mouvement exagéré de désassimilation:* c'est précisément *ce que l'on observe chez ces rejetons souffrants* qui parfois rendent beaucoup d'urée; *ils ont reçu des toxines au travers du placenta.* — Il va de soi que ces phénomènes ne sont pas constants, qu'une femme malade peut engendrer un enfant sain ou inversement; il s'agit d'une catégorie d'observations, de moyennes, de faits dégagés d'un ensemble : on ne devrait pas être obligé de formuler ces remarques.

176. — Déformations rappelant celles du rachitisme reproduites expérimentalement. *Soc. Biol.*, 29 février 1896.

Les toxines introduites chez les générateurs franchissent le placenta, vont troubler le fonctionnement des cellules, *exagérer la désassimilation ou entraver l'assimilation, etc., suivant des types différents d'athrepsie* (athrepsie étant pris *au sens grammatical du mot*), athrepsie que j'étudie avec M. Millet, en dehors de toute infection. — A la suite de ces troubles, d'ailleurs inconstants (les générateurs tarés ont quelquefois de beaux descendants), on enregistre le *rachitisme* avec ses *nouures*, ses *incurvations*, sa *petite taille*, son *entérite*, son *abdomen volumineux*, etc.

Plus récemment, j'ai vu, avec M. Ostrowsky (inédit), des déformations thoraciques se développer chez des chiens qui recevaient des extraits de thymus sous la peau.

177. — Lésions intestinales d'origine toxique. *Soc. Biol.*, 7 mai 1892.

J'ai dû signaler déjà les modifications apportées à l'action des toxines par le choix de la porte d'entrée. — Ingérées, ces toxines agissent fort peu. L'entérite de l'infection a souvent pour point de départ les toxines de la circulation qui irritent les artères, les vaso-moteurs ou tombent dans l'iléon.

Teissier, Guinard ont pensé que l'injection dans la veine porte exalte les effets de certains poisons microbiens. — Lapicque, dans le laboratoire de la clinique de l'Hôtel-Dieu, *pendant ma suppléance*, a contesté la constance du fait, invoquant, d'ailleurs, qu'une mort plus rapide peut être le résultat d'une destruction plus prompte du foie plus brutalement offensé, quand ces poisons lui arrivent en masse par le sang porte; la toxémie hépatique ajoute alors son action (*Soc. Biol.*, 1896).

178. — La moelle osseuse et l'infection (Son rôle dans la défense[1]). *Soc. Biol.*, 12 déc. 1896.

J'ai entrepris une série d'expériences, avec MM. Chassevant et Desgrez, destinées à mettre en évidence *le rôle de la moelle osseuse dans l'infection.*

Cette moelle subit des modifications visibles même à l'œil nu pendant les pyrexies aiguës : elle change de coloration; elle est le siège d'une active prolifération.

Chez certains sujets vaccinés, elle possède des propriétés aptes à modifier les germes; elle contient des principes défenseurs.

Jadis j'ai réussi à immuniser des animaux privés de rate, de l'un des reins, ou, en grande partie, du corps thyroïde; *seules les lésions graves du territoire entéro-hépatique m'ont fait échouer.*

Pour la moelle osseuse, que *ses relations avec les leucocytes* mettent en vedette dans les questions de défense, on ne peut procéder que par examen direct; on ne peut évidemment, vu la diffusion du tissu, l'enlever totalement.

179. — Actions des solutions minéralisées sur l'organisme, avec Desgrez. *Soc. Biol.*, 18 juillet 1896.

J'ai établi l'influence dynamique de ces solutions. — J'ai montré, en outre, leurs effets sur l'*activité nutritive*, même quand on les utilise *à faible dose.*

De plus, j'ai invoqué leur intervention dans *la dialyse*, dans la *précipitation de certains corps*, etc. — *Ces faits éclairent le mécanisme de certains résultats heureux obtenus à l'aide de ces solutions.*

1. Cette étude, bien d'autres avec elle, celles, par exemple, des paragraphes 166, 169, 177, 178, 179, la plupart de celles des chapitres I, II, III, IV, V, VI, etc., sont des études de Pathologie générale

180. — Capsules surrénales. — Hypertrophie sous l'influence des toxines (Excès de fonctionnement). *Soc. Biol.*, fév. 1896.

Avec M. Langlois, j'ai vu les toxines, surtout celles de la diphtérie, *provoquer, comme par une sorte d'excès de fonctionnement*, un développement excessif de ces organes, avec congestion, hémorragie : ce résultat jette de la clarté sur les attributs de ces viscères.

181. — Le foie chez les cobayes pyocyaniques. *Soc. Biol.*, 29 juillet 1895.

Chez ces animaux, on trouve *les lésions du foie les plus variées.* — Le même virus agissant sur le même organe de la même espèce crée des modalités différentes.

CHAPITRE IX

PATHOLOGIE COMPARÉE[1]

(Pathologie animale. — Pathologie végétale)

182. — Affection digestive expérimentale du lapin d'origine alimentaire (Ces expériences expliquent, en les reproduisant, certains accidents de la pathologie humaine). *Congrès de Besançon*, août 1893.

En nourrissant des lapins avec un lait mal toléré, j'ai pu développer une affection caractérisée par de la constipation, de l'amaigrissement, de l'albuminurie, de la chute des poils, etc., *accidents dus vraisemblablement aux fermentations intestinales*. — J'ai ainsi pu étudier une maladie de l'animal, analogue à certains désordres que développent chez nous des vices de régime : *c'est là un exemple de pathologie et expérimentale et comparée.*

183; 184. — Infection chez les poissons. *Soc. Biol.*, 25 mars 1893.

J'ai retiré des poissons décimés par une maladie aiguë un bacille rappelant par certains points le bacille du côlon. — J'ai, d'autre part, réussi, comme je l'ai déjà dit, à mettre en lumière la cause d'une épidémie qui sévissait sur les goujons du Rhône; *j'ai isolé un staphylocoque*, qui, en dépit de la température, s'est révélé pathogène. — Ces expériences dégagent un autre point, *celui de l'habitat* de certains germes, partant *les dangers de la contagion* par le fait même de cet habitat.

J'ajoute de nouveau que *dans la lymphadénie, la leucocythémie, dans une*

1. Il est clair que dans les autres chapitres on trouve aussi des exemples de pathologie comparée, par exemple l'étude de la morve du cobaye. — Ces divisions, nous le répétons, sont forcément artificielles, nécessitées par les besoins de la clarté.

série d'affections portant sur les animaux domestiques, j'ai, avec le professeur Cadiot, décelé ce staphylocoque. (Voir *Traité Path. générale*, tome II, ch. III.)

185. — Habitats microbiens. — Contagion (Transport des virus par des végétaux, par des animaux inférieurs, vers, mouches). *Soc. Biol.*, 5 nov. 1892.

J'ai inoculé, *dans le but de créer expérimentalement des lésions de pathologie comparée*, des bactéries à des vers, à des mouches; j'ai réussi à contaminer ces animaux, mais j'ai surtout vu à quel degré ils peuvent servir de vecteurs aux virus.

J'ai poursuivi ces recherches avec des *végétaux*, des *cactées*.

186. — L'oïdium albicans considéré comme agent pathogène général. — Pathogénie des désordres morbides (Extension des lois de physiologie pathologique générale (Action morbifique des sécrétions) **aux parasites différents des bactéries).** *Acad. Sc.*, 4 juin 1895. *Soc. Biol.*, 11 juillet 1896; *Thèse* d'Ostrowsky, 1896.

Ayant découvert, chez une femme, le muguet renfermé dans un abcès situé profondément, je me suis demandé ce que fait ce parasite, quand il pénètre dans la circulation : j'ai longuement étudié cette question avec M. Ostrowsky, qui en a fait le sujet de sa thèse inaugurale.

On obtient une vraie septicémie avec des lésions souvent énormes prédominant dans les reins, le foie, l'intestin, etc.; on obtient aussi des abcès, des lésions locales, des arthropathies; on réalise également l'immunisation, *immunisation que personne n'avait obtenue avant nous. — Comme les bactéries, ce parasite agit par ses sécrétions; mais, à égalité de virulence, à cultures semblables, il agit plus que ces bactéries par contact, par passage, par action directe; il agit moins par ses poisons. — De jour en jour, le rôle des parasites, plus élevés que les microbes, grandit dans la Pathologie; on a vu la part des amibes dans la dysenterie; nous avons vu l'oospora Guignardi dans les bronches* (voir paragr. 13, 14); le muguet a été rencontré plusieurs fois dans le sang. — Heureusement, ils *pullulent moins vite* que les germes bactériens; ils *fabriquent des corps moins toxiques*; ils se *nourrissent moins aisément* de corps protéiques; ils *résistent*

moins fortement aux agents extérieurs, toutes choses que j'ai prouvées expérimentalement (voir paragr. 12, 14).

187; 188. — Microbe et cellule végétale. *Arch. Phys.*, 1893 (Comment se comporte la cellule végétale en présence des bactéries). — **(Extension des lois de physiologie pathologique générale** (Action morbifique des toxines) **des animaux aux végétaux).** *Rev. vitic.*, oct. 1895.

J'ai réussi à inoculer le bacille pyocyanique à des Crassulacées; j'ai déterminé chez ces végétaux des désordres que j'ai obtenus avec les toxines; *j'ai donc étendu au règne végétal les principes fondamentaux de physiologie pathologique que, le premier, j'ai appliqués aux animaux.* — En outre, j'ai montré *que la défense*, chez ces végétaux, *était avant tout d'ordre chimique*; pas de phagocytose possible en raison de la structure, mais, en revanche, des *sucs très acides* que le microbe modifie, s'il prend le dessus.

189. — Bacille pathogène pour les deux règnes, animal et végétal. *Soc. Biol.*, 6 juillet 1895.

J'ai été assez heureux pour établir, avec M. Ostrowsky, que le bacille de la brunissure des sarments, étudié par MM. Viala et Ravaz, peut être rendu pathogène pour certains animaux.

Ces expériences font connaître *un microbe qui agit dans les deux règnes; elles nous révèlent en même temps de nouveaux modes possibles de la contagion.*

190. — Toxines et végétaux divers (La vie des Moisissures sur les toxines; leurs modifications possibles; leurs relations avec les bactéries : importance pratique) (inédit et in *Poisons des Tissus*. Paris, 1897. Masson et Gauthier-Villars, éditeurs).

J'ai bien souvent observé que des *moisissures spéciales poussent sur des toxines.* — J'étudie cette question avec M. Mangin; je m'efforce, partant du bouillon pur, passant par des mélanges toxine et bouillon de plus en plus riches en toxine, *d'arriver à accoutumer divers végétaux à ces toxines.* — Je cherche à *voir s'ils prendront une part de la toxine*, comme la fibrine et la pa-

païne dans l'expérience de Wurtz, si, de la sorte, *ils deviendront pour ainsi dire pathogènes.* — On aurait tort de considérer ces recherches comme de simples curiosités de l'esprit; le rôle des parasites plus ou moins analogues aux Moisissures grandit chaque jour; certains champignons poussent sur des troncs malades; de même le Muguet, au moins de préférence, évolue là où existent des toxines; sur des individus infectés, cachectisés, dans les poumons des bacillaires, germes et moisissures, champignons, vers, vivent côte à côte.

Varia. — Je ne puis que rappeler une série d'expériences relatives à la pathologie comparée, par exemple celles qui concernent *le purpura des poissons, le diabète du chien, la morve, la pseudo-tuberculose du cobaye, les rapports des levures aux prises avec les bactéries*, etc., etc.

CHAPITRE X

TÉRATOLOGIE — OBSERVATION ET EXPÉRIMENTATION

191. — Absence d'artère pulmonaire. — Communication interventricnlaire. — Quatre artères bronchiques. — Maladie bleue, avec M. Le Noir. *Archiv. Phys.*, 1892, *Soc. Biol.*, 8 nov. 1890. (Reproduction d'un type circulatoire inférieur.)

Nous avons observé, dans le service du professeur Bouchard, un jeune homme atteint de maladie bleue. — A la région précordiale, on entendait un souffle systolique intense. — Le malade est mort de congestion pulmonaire.

A l'autopsie, on a constaté une large communication entre les deux ventricules, l'existence de quatre artères bronchiques et *l'absence totale, absolue, d'artère pulmonaire.*

Le développement, le nombre double des vaisseaux bronchiques indiquent que, dans ce cas, ces conduits exerçaient une fonction de suppléance. — Un autre côté intéressant de ce fait, c'est que, dans les cas analogues, on a signalé une artère pulmonaire rudimentaire, rétrécie, réduite à un cordon fibreux, *mais jamais son absence complète, comme dans ce fait.*— Ce cœur se rapproche du type cardiaque reptilien.

192. — Influence de l'infection snr les produits de la génération (Nanisme. — La pathologie expérimentale reproduit les anomalies de la pathologie humaine). *Soc. Biol.*, 5 déc. 1891, avec M. Gley, et *Arch. Phys.*, 1892.

Nous avons accouplé, pendant six ans, une série de lapins mâles et femelles, vaccinés plus ou moins profondément contre le bacille pyocyanique, soumis partant à l'imprégnation prolongée par les toxines. — Tantôt *la stérilité* en a été la conséquence; tantôt il y a eu *avortement ou mort avant la naissance* ou peu d'instants après; tantôt les *rejetons ont paru bien portants*, les uns,

en petit nombre, *étant immunisés* à des degrés divers, les autres étant *dépourvus d'état réfractaire*. — Dans deux cas, les portées se sont composées de lapins nains, pesant, à trois mois, 290, jusqu'à 392 grammes de moins que des sujets de même âge issus de générateurs normaux.



En somme, la vaccination, surtout poussée trop loin, confère une maladie plus ou moins atténuée, mais enfin une maladie, une imprégnation par les toxines. — On voit alors survenir, en pathologie comparée, ce qui survient en pathologie humaine; les syphilitiques sont *stériles*, *avortent*, donnent le jour à des *mort-nés*, à des enfants *qui succombent promptement*, à des *syphilitiques immunisés* contre le virus, à des êtres de *parfaite santé*, ou à des *rachitiques*, à des *rejetons mal formés*. — Plusieurs de nos lapins nains présentaient, comme ces rachitiques, des os courts à épiphyses énormes.

193. — Difformités congénitales expérimentales, avec M. Gley. *Soc. Biol.*, 2 nov. 1895 et *Acad. Sc.*, 4 nov. 1895.

En soumettant les générateurs à l'influence de quelques toxines, nous avons obtenu des *difformités auriculaires*, *génitales*, des difformités portant sur les membres, des membres *atrophiés*, *incomplets*, *terminés par des moignons* (voir fig. ci-contre), etc. — *La tare cellulaire des générateurs se transmet aux rejetons* : c'est ce que l'on voit pour la syphilis, suivant la remarque du professeur Fournier.

194. — Influences héréditaires expérimentales (anomalies). *Acad. Sc.*, 6 nov. 1895.

La réalisation de ces anomalies (os courts, épais, épiphyses énormes, immunité) appartient aussi à la catégorie des faits rapportés au chapitre X (influence des toxines chez les générateurs) : je me borne à rappeler ces résultats.

194 *bis*. — **Le squelette de deux lapins difformes congénitalement.** *Soc. Biol.*, 12 déc. 1896.

Il s'agit encore de lapins dont les *générateurs ont reçu des toxines* — *Atrophie des os du membre inférieur droit chez l'un, du membre inférieur gauche chez l'autre ;* os plus minces. — *Déviation de la colonne vertébrale.*

195. — Anomalies des artères rénales, par Guilleminot. — *Journal de l'anatomie*, juin 1895.

J'ai fait publier par M. Guilleminot un cas *des plus rares dans l'histoire des anomalies artérielles. — Ce cas a été recueilli dans mon service.*

CHAPITRE XI

ESSAIS DE THÉRAPEUTIQUE. — THÉRAPEUTIQUE EXPÉRIMENTALE

L'étude des propriétés *des sécrétions microbiennes* nous a fait découvrir des attributs qui nous *ont permis de les utiliser à un point de vue thérapeutique*, par exemple pour agir sur la *pression*, sur les *hémorragies*, sur *l'inflammation*, etc.

Je n'ai pas besoin de rappeler (voir paragr. 81 à 86) comment nos *recherches ont contribué à l'avènement de la sérothérapie*. — D'autre part, nos études relatives aux antiseptiques ont permis de se rendre compte de leur mode d'action.

D'une façon générale, tout travail qui met en *lumière le mécanisme des désordres morbides* permet de *s'opposer plus rationnellement à l'accomplissement de ces désordres* : s'occuper de ces mécanismes, c'est ouvrir la voie à la thérapeutique pathogénique, une des plus efficaces.

En mettant en lumière *les fonctions antitoxiques des capsules surrénales, de la moelle osseuse*, et surtout *de la muqueuse intestinale* qui se trouve en contact avec la plupart des substances nuisibles venues de l'extérieur, etc., j'ai fait connaître une partie *des moyens de curation, de défense, dont dispose naturellement l'organisme*.

196. — Sur l'inflammation. (Action d'arrêt des toxines — Inhibition.) *Soc. Biol.*, 5 juillet 1890, et *Congrès de Berlin*, août 1890, avec M. Gamaleia.

Ces recherches démontrent, d'une part, la possibilité de créer *une inflammation*, à l'aide de l'huile de croton, *sans le secours d'un microbe*; d'autre part, la *propriété singulière de certaines toxines de faire obstacle au développement de cette inflammation, etc.* — Elles font comprendre pourquoi comment, telle de ces toxines atténue, modère telle congestion; pourquoi, comment elle peut

agir à titre d'agent curateur; *comment, pourquoi tel processus modifie telle ou telle affection.*

A la faveur des attributs vaso-constricteurs des produits pyocyaniques, nous avons réussi à *nous opposer à l'œdème, à la diapédèse*, c'est-à-dire à la réalisation des modifications qui accompagnent les inflammations à leur début. — J'insiste sur ce travail, parce qu'il ouvre une voie; il montre que ces toxines peuvent être utilisées à titre de médicaments. — Qui ne connaît l'histoire de la tuberculine, de la malléine, etc. !

197. — **Arrêt des hémorragies par les toxines pyocyaniques.** *Sem. méd.*, août 1894; *Acad. Sc.*, 26 oct. 1891; *Traité Pathol. génér.* tome II, chap. XII.

Au point de vue des résultats pratiques, thérapeutiques, je me permettrai d'indiquer que, *dans quatorze cas*, après M. Bouchard, j'ai *arrêté des hémorragies rebelles aux moyens ordinaires, en injectant des toxines pyocyaniques.* — Ces toxines ont probablement agi en resserrant les capillaires, grâce à leurs propriétés vaso-constrictives; une coagulation obstruant l'ouverture par où le sang s'échappait a pu se former. — Si on n'utilise pas plus souvent ces produits, c'est que la chimie ne sait pas encore les livrer à l'état de pureté; leur injection, si on dépasse les doses, est suivie *de fièvre, de congestion, de tous les accidents dont l'ensemble constitue ce que Koch a appelé la réaction.*

198. — **Les toxines pyocyaniques élèvent la pression.** *Acad. Sc.*, déc. 1893, avec M. Teissier.

Pendant certaines maladies, la dothiénentérie, par exemple, la pression, parfois avant-coureur d'hémorragies, tombe très bas; dans ces conditions, *j'ai réussi à la relever légèrement à l'aide de ces corps bacillaires vaso-constricteurs.*

199. — **Réflexions à propos de la communication de M. Richet (Curation par le sérum des réfractaires.** — Apparition de la sérothérapie expérimentale réalisée par M. Bouchard à l'aide du virus pyocyanique). *Soc. Biol.*, 7 juin 1890.

Dans le cas des injections de sérum immunisé, ce ne sont pas les toxines qui sont employées, mais des substances produites par l'économie sous

l'influence de ces toxines. — *A l'aide du virus pyocyanique, M. Bouchard, le premier, a établi les attributs curateurs de ce sérum, du sérum seul, à l'exclusion des autres parties du sang; j'ai, à sa suite, contribué à asseoir cette importante notion.* — MM. Richet et Héricourt faisaient de *l'hémato-thérapie; pour la première fois, en se servant des humeurs des vaccinés contre le bacille pyocyanique, on a fait de la séro-thérapie*, du moins en France. — On attribuait alors à ce sérum des qualités bactéricides, qualités réelles; Behring n'avait pas encore découvert les antitoxines. (Voir aussi *Traité méd.*, ch. XII.)

200. — Essai d'application de la sérum-thérapie au traitement de la fièvre puerpérale. — Traitement de quelques affections streptococciques par la sérum-thérapie,avec M. Roger. *Soc. Biol.*, 23 février et 30 mars 1895.

J'ai vacciné un mulet contre le streptocoque; son sérum s'est montré très actif; *il a permis de sauver une série de lapins inoculés avec un streptocoque qui faisait succomber rapidement les témoins*, c'est-à-dire ceux qui n'avaient reçu que le germe, sans ce sérum.

J'ai appliqué ce sérum dans mon service, à 8 femmes atteintes d'infections puerpérales streptococciennes; toutes ont guéri; aucun accident n'a paru être la conséquence de cette méthode; mais à vrai dire, le petit nombre de cas, la marche de la température médiocrement influencée par ce sérum n'ont pas mis son efficacité hors de contestation. — D'autre part, au même moment, *dans la même séance de la Société de Biologie, M. Marmorek faisait savoir qu'il pourrait fournir à qui en voudrait du sérum antistreptococcique*, je me suis, de nouveau, renfermé dans les travaux du laboratoire, la question d'humanité, dans le cas d'efficacité de ce sérum, étant désormais hors de cause.

D'ailleurs, Behring a donné une formule, une technique; si on ne les modifie pas, au point de vue théorique on n'a qu'un mérite modéré à faire un nouveau sérum; on est toujours plus ou moins son copiste.— Dans mes leçons de Pathogénie appliquée, j'ai fait connaître un procédé dû au professeur Bouchard, qui consiste à immuniser à l'aide des urines du sujet en proie à l'infection aiguë. De cette façon, on est assuré d'avoir, par exemple, les toxines du pneumocoque, si on s'adresse au contenu vésical des pneumoniques. —

Quand, au contraire, on use d'un milieu artificiel, on peut ne pas être certain de la nature pathogène du germe ; plus encore on n'est pas sûr que, dans le milieu choisi, ce germe est apte à fabriquer les corps actifs, ces corps variant avec ce milieu et l'état du parasite.

201. — Traitement des tuberculosss cutanéss par le sérum ds chiens tuberculeux, avec M. Broca. *Soc. Biol.*, 27 juillet 1895.

Avec l'aide de M. Pottevin, nous avons, en inoculant à des chiens unc tuberculose de virulence modérée, obtenu un *sérum qui a permis de faire cicatriser des lupus anciens rebelles à une foule de procédés.* — Toutefois, pour réussir, il fallait des lupus sans suppuration, sans association microbienne; dans ces conditions, on ne décèle, dans la lésion, qu'une seule variété de bacilles, le bacille de Koch, bacille qui se révèle à ce niveau et peu actif et peu abondant. — La nécessité de réunir ces conditions par trop spéciales nous a conduit à abandonner cette méthode, en présence des difficultés matérielles auxquelles on se heurte toujours en pareils cas dans les laboratoires ordinaires.

202. — Variations imprimées aux fonctions d'un microbe. (Action des antiseptiques.) Voir *Traité Méd.* Charcot-Bouchard, tome I, chap. XII, et *Soc. Biol.*, 29 oct. 1887.

Dans ce travail, je dissocie l'action des antiseptiques; ces corps agissent sur la forme, les fonctions, les sécrétions, le nombre, la virulence, la vie même des bactéries; je montre, grâce à ces études développées déjà dans le chapitre I, que *des doses, trop faibles pour tuer, sont cependant utiles, en supprimant ou en atténuant les propriétés de formation des toxines.*

203. — Action du bacille pyocyanique sur la bactéridie (Bactériothérapie. — Influencs qu'exerce le bacille pyocyanique sur la maladie charbonnsuse). *Acad. Sc.*, 8 avril 1889. *Archiv. Phys.*, 1892.

M. Bouchard a, le premier, établi que l'on peut retarder l'évolution du charbon, en inoculant le bacille du pus bleu; de tous les côtés, on a confirmé cette découverte.

Avec M. Guignard, j'ai cherché à expliquer ces faits, en prouvant que *les toxines du microbe du pus bleu nuisent à la bactéridie.* — J'ai aussi invoqué *la concurrence vitale*, plus tard, la *phagocytose*, l'*état bactéricide*, etc. — C'est là, pour une part, *le mécanisme de cette bactériothérapie* qui, dit-on, aurait, sur l'homme, donné des résultats, dans la tuberculose, dans la diphtérie, dans certaines lésions locales, etc.

204. — Influence de l'électricité sur la csllnle microbienne. *Arch. Phys.*, 1895. — **Action des courants de haute fréqusnce sur les toxines bactérisnnes**, avec le prof. d'Arsonval. *Acad. Sc.*, 10 fév. 1896; *Archiv. Phys.*, 1896.

A l'aide de courants *à haute fréquence*, *à potentiel élevé*, nous avons modifié et les bactéries et leurs sécrétions. Toutefois, pour ces sécrétions, nous n'avons enregistré que de faibles, que d'inconstantes atténuations; des circonstances multiples, en particulier l'âge des toxines, font varier ces résultats. — M. Marmier n'a pu réussir à produire ces modifications; en revanche, Bonome, Viola, le physicien Casciani, ont publié des faits pleinement confirmatifs, plus que confirmatifs, puisqu'au lieu d'amoindrir d'un quart, de moitié, la toxicité de ces sécrétions bactériennes, ils sont allés jusqu'à des proportions 10 fois plus considérables. — On voit que cette contestation est des plus douteuses; elle ne paraît pas plus indiscutable que celle qui a été adressée à nos expériences sur l'hérédité ou plutôt à ce seul point de l'influence du père; ce sont les deux uniques objections que nous ayons eu à relever à propos de tous nos travaux; dans ces deux cas, nous avons montré que nos idées avaient d'autre part été confirmées.

Nous n'avons pas été assez heureux pour modifier ces poisons dans l'organisme même; néanmoins, *pour qui sait la puissance de ces courants*, *la*

possibilité de les appliquer sans déterminer la moindre douleur, il y a là des horizons nouveaux, toute une voie nouvelle ouverte par nos travaux d'expérimentation.

205. — Action des courants à haute fréqnence. — Leurs actions sur l'organisme (ces courants indolores, extrêmement puissants, modifient la nutrition), avec le prof. d'Arsonval. *Soc. Biol.*, 4 juillet 1896.

Dans deux cas, nous avons obtenu, avec l'aide de M. Bonniot, de *notables abaissements dans la proportion du sucre de deux diabétiques.* — Ces essais sont basés sur l'expérimentation qui montre que ces courants agissent sur l'urée, l'acide carbonique, c'est-à-dire sur *la nutrition* pour l'accélérer; ils agissent aussi sur *la pression*, fait qui exige des précautions quand on s'adresse à des cardiaques. — Nous étudions leurs effets sur la nutrition du nouveau-né.

206. — Actions des solutions minéralisées sur l'organisme (stimulation de l'économie, etc.), avec M. Desgrez, *Soc. Biol.*, 18 juillet 1896.

Nul n'ignore l'usage de plus en plus fréquent *des solutions minéralisées*, dites à tort sérum artificiel, *en thérapeutique.* — Je me suis efforcé de *préciser expérimentalement, chez des animaux mis à un régime connu*, ordinairement *lacté, leur action sur les processus intimes, sur les échanges en général rendus plus actifs.* — D'autre part, avec M. Cassin (voir *Leçons de Pathogénie appliquée* XIII[e] leçon), j'ai vu qu'il est possible, *à l'aide de ces solutions, employées en petite quantité, de retarder la mort des animaux infectés ou intoxiqués par des toxines.* — Action sur l'organisme, *réaction plus énergique, effet diurétique, attribut favorisant la dialyse ou la précipitation, la fixation de quelques poisons microbiens*, etc. : tels sont, parmi les mécanismes connus, ceux que ces solutions sont capables d'emprunter. — Toutefois, il importe de ne pas dépasser certaines doses.

207. — Sur la variation de la glycosurie chez les diabétiques soumis au régime lacté. Guillemonat. *Soc. Biol.*, 6 juin 1896.

Dans mon service, sur mon conseil, M. Guillemonat a établi que *des doses modérées de lait diminuent le sucre.* — Cet enseignement est utile, parce qu'on

peut avoir besoin de recourir au régime lacté, le diabète prédisposant aux albuminuries, aux néphrites, aux affections du foie.

208. — Études sur les actions des sérums sur l'organisme (Actions communes; actions spécifiques), par M. Desgrez. *Th. Paris*, 1895.

Les *sérums d'immunisés* sont employés comme *des médicaments; leur étude expérimentale se rattache à la thérapeutique.* — Ces recherches de M. Desgrez, entreprises sous mon inspiration, *sont parmi celles qui ont montré que ces composés* agissent surtout, en temps que sérums, sur la nutrition, en dehors de leurs attributs spécifiques : *ils ont des propriétés communes et des propriétés spéciales.*

209. — Essais sur la classification des sérums (Analogies et différences offertes par les divers sérums), par Meyer, *Th. de Paris*, 1896.

Meyer, sur mon conseil, a groupé les sérums en sérums *artificiels ou faux sérums*, sérums *normaux ou physiologiques*, sérums *d'immunisés*, sérums *d'infectés*, *d'intoxiqués*. — Tous sont utiles, sauf les derniers qui peuvent se montrer nuisibles (voir *Soc. biol.*, 29 juin 1895). — Tous agissent sur la diurèse, sur les échanges, sur l'urée, en partie grâce aux principes minéraux, en partie à l'aide des matières organiques, *comme l'établissent des recherches que j'ai poursuivies avec M. Desgrez* (*Archiv. phys.*, 1896 et *Soc. biol.*, 18 juillet 1896). — Les sérums d'immunisés se distinguent par leurs propriétés de défense, bactéricides, antitoxiques, souvent exagération d'un état naturel, etc. : *il existe entre eux et les autres sérums des différences aussi bien que des analogies.*

210 — Opothérapie. *Leç. path. appliq.*, *Leç. sur la chlorose.* — XI[e] Leçon.

La théorie de la chlorose que je propose conduit à l'*opothérapie ovarienne aujourd'hui très en faveur.* — L'appareil utéro-ovarien est considéré tant à titre de glande interne que d'organe chargé d'éliminer certains toxiques qui s'accumulent durant le mois : j'ai édifié une démonstration basée sur l'obser-

vation, l'interprétation des faits, d'une part, sur l'expérimentation, d'autre part. — Avec M. Chassevant, j'étudie les effets de la *moelle osseuse* chez les anémiques.

211. — **Varia.** Réhabilitation expérimentale de la saignée, de la révulsion. — Justification expérimentale de l'importance de la minéralisation de l'organisme, de l'antisepsie des surfaces, des fonctions antitoxiques, de l'opothérapie, etc. Voir *Leç. Pathog. appliq.*, Paris 1896, chap. II, V, VII, XI, XIII, XV.

Dans mes *Leçons de pathogénie appliquée*, j'ai mis en évidence le *mode d'action de la saignée*, du moins en partie; en dehors de ses effets sur la circulation, la respiration, la thermogenèse, j'ai montré que *les grandes doctrines du jour, l'infection et l'auto-intoxication, aboutissent à la notion d'empoisonnement* : il importe, à un moment donné, d'évacuer le poison pour donner du répit à l'économie qui a besoin d'être aidée. — *Expérimentalement, on montre que les humeurs, que le sang sorti de la veine sont très toxiques.*

Dans ces *Leçons*, dans le *Traité de pathologie générale* de M. Bouchard (vol. II; chap. XII), j'ai réhabilité partiellement *la révulsion*, en établissant, avec Duclert, qu'il est possible, grâce à elle, d'appeler les bactéries de préférence dans tel ou tel tissu peu important.

J'ai, *au cours de ces Leçons*, mis en relief, *en m'appuyant sur les faits, sur des expériences*, l'importance, dans certains cas, de *la minéralisation de l'économie*, de *l'excitation des fonctions antitoxiques*, de *l'antisepsie des surfaces*, en particulier *du tube digestif*. — C'est encore, c'est surtout, *en me basant sur les recherches de la médecine expérimentale* que j'ai conseillé l'usage de *l'opothérapie*; le premier, avec Langlois et Abelous, j'ai fait ingérer des capsules surrénales; plus tard, j'ai donné du corps thyroïde aux obèses, etc.

Grâce au virus pyocyanique, j'ai donc pu poursuivre une série de recherches de ce genre.

CHAPITRE XII

PHYSIOLOGIE NORMALE. — PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE

Les questions de pathogénie, *de mécanisme des symptômes, des lésions,* touchent de prés *au fonctionnement des appareils,* à la dynamique, à la statique des cellules. — En abordant ces questions, j'ai été fréquemment conduit à *étudier des problèmes de physiologie,* d'autant plus que, dans le fond, *l'état pathologique diffère souvent moins qu'on ne le croit de l'état normal* : la physiologie pathologique, dans plus d'un cas, n'est que l'exagération, à certains égards, de la physiologie normale. — Aussi, pour ce chapitre, j'ai, pour une part, extrait de mes recherches ce qui touche de plus prés à la physiologie proprement dite, car, dans cet ordre d'idées, j'ai été amené à enregistrer des faits qui m'ont paru dignes d'être mis en lumière.

212. — Rôle éliminateur de l'intestin. *Traité méd.* Charcot-Bouchard, I[er] vol., ch. V, et *Tr. path. génér.* de M. Bouchard, tome II, chap. IV, V, IX.

Au point de vue de la physiologie normale, l'intestin, en dehors des métamorphoses des aliments, joue surtout un rôle d'absorption. — J'estime avoir montré que, *dans le domaine de la physiologie pathologique, ce rôle est souvent un rôle d'élimination,* d'autant plus que, pendant la maladie, la fiévre, l'abstinence, l'inanition, etc., atténuent les fonctions ordinaires d'absorption.

J'injecte dans le tube digestif des toxines pyocyaniques; je ne produis aucun désordre. — Je fais pénétrer ces toxines dans la circulation; presque aussitôt, des phénoménes morbides, de la fiévre, de l'abattement et surtout un flux intestinal intense apparaissent. — Or, *dans ce liquide intestinal, se trouvent, pour une part, les toxines introduites,* attendu que, si ce liquide contient parfois, exceptionnellement les pigments qui accompagnent ces toxines, en revanche l'injection de ce liquide fait, de temps à autre, naître des accidents paraly-

tiques ou des troubles analogues à ceux que déterminent ces toxines elles-mêmes. — *Mises en évidence au cours de mes études sur les propriétés des sécrétions du bacille du pus bleu, ces données ont, depuis lors, reçu la consécration de plusieurs expérimentateurs : Sanarelli, Denys, Van der Bergh, etc., ont reconnu que vis-à-vis des substances fabriquées soit par le bacille de la fièvre typhoïde, soit par le vibrion du choléra, le processus intestinal procède d'une façon identique.*

On croyait, autrefois, que ces désordres étaient uniquement dus aux microbes eux-mêmes, agissant directement sur les parois intestinales, sur les cellules de ces parois : *une appréciation plus vraie* des faits, *en substituant la notion chimique*, toxique, à celle de l'élément figuré, vivant, *comporte une intervention thérapeutique plus exacte*.

213, 214, 215. — Influence du protoplasma des cellules microbiennes sur le fonctionnement du foie, des reins. — *Archiv. Phys.*, 1893. — Action du foie sur les toxines. — Voir les défenses anti-toxiques de l'Economie, Humeurs et Organes anti-toxiques, in *Rev. génér. sc.*, avril 1896.

En poursuivant l'étude des propriétés physiologiques des sécrétions microbiennes, nous avons déjà montré que ces toxines agissent sur les glandes, en particulier sur le foie : à certains égards nous avons dû faire des emprunts à ces expériences ; des mêmes travaux on peut dégager des notions distinctes.

Le volume quotidien de la bile est diminué; Rüffer, Sherrington ont signalé cette diminution.

La technique opératoire que j'ai employée permet d'observer commodément les oscillations de ce liquide.

En revanche, si ces principes influencent l'activité du foie, *cet organe*, je l'ai démontré, *n'est pas sans action sur ces principes.*

Schiff et Heger, dès 1873, plus près de nous Roger, nous ont appris que la cellule hépatique atténue la toxicité des poisons. — Pour amener la mort, il faut, quand on introduit le produit dans la veine porte, c'est-à-dire dans le foie, une dose de nicotine double de celle qui est nécessaire, lorsqu'on fait pénétrer cet alcaloïde par les veines périphériques. — *Le premier, j'ai fait voir que cette fonction existe dès la fin de la vie fœtale.*

Il était important de savoir si, vis-à-vis des toxines, ce pouvoir s'exerce, d'autant plus que, dans les infections, primitivement ou secondairement, les

fermentations figurées de l'intestin, partant les toxines qui en dérivent, toxines qui vont traverser le parenchyme biliaire, sont singulièrement accrues.

J'ai prouvé que les sécrétions du bacille pyocyanique sont moins nuisibles, quand, au lieu de les injecter dans la circulation générale, on les dépose dans la circulation porte ou hépatique; cette modification porte de préférence sur les éléments microbiens que l'alcool dissout.

La plupart des expériences qui ont trait au rôle antitoxique du foie consistent à injecter comparativement le produit et dans la veine porte et dans une veine périphérique. Or, le produit qui traverse l'immense lac hépatique se dilue d'une façon considérable, de telle sorte que la dose qui va agir sur les centres est notablement réduite, partant forcément moins active.

Voilà pourquoi plus récemment, j'ai repris ces expériences *en triturant un même volume de toxines avec un même poids de foie, de rate ou de rein, ou de muscle (inédit); j'ai exprimé au nouet, puis injecté l'extrait.*

J'ai retrouvé l'action; mais elle est faible; dans la pratique, cette défense s'exerce surtout grâce à la muqueuse de l'intestin.

Dans la genèse des *modifications du foie*, il faut tenir compte de l'influence directe *des toxines sur la cellule*, influence que j'ai mise en lumière; il faut tenir compte également de l'influence indirecte de ces toxines, influence indirecte s'exerçant grâce aux actions vaso-motrices ou dyscrasiques.

216. — Note sur l'action antiseptique de la bile. *Soc. Biol.*, 7 août 1886.

J'ai fait voir, avec M. Roger, que *le pouvoir antiseptique de la bile est moins prononcé qu'on ne le suppose.* — Toutefois, il convient de remarquer que l'expérience *in vitro* ressemble peu à ce qui se passe dans le tube digestif, en raison de la réaction du milieu (Gley, Lambling), en raison des combinaisons, des associations chimiques, etc.

217. — Action antitoxique du tissu des capsules surrénales. — Du rôle des capsules surrénales dans la résistance à l'infection. *Soc. Biol.*, 19 mai 1894. — Voir aussi : Action différente de l'extrait de capsule sur la pression sanguine suivant l'état d'altération morbide de ces organes. Langlois, *Soc. Biol.*, 21 nov. 1896.

Les capsules surrénales sont des organes dont la physiologie commence à

peine à être connue. — Avec M. Langlois, qui, en collaboration avec M. Abelous, a si bien étudié ces viscères, j'ai établi que ces *organes détruisent ou plutôt modifient certains poisons* à la manière du foie, avec la même intensité que cet organe.

Cette propriété, intéressante au point de vue théorique, *met en lumière un des modes de protection de l'économie.* — Cette manière de voir a été, du reste, confirmée par Abelous, Boinet, etc.

Ces capsules contribuent, en fabriquant des poisons sous l'action des toxines, à affaiblir l'économie infectée. — Altérées par ces toxines, elles n'agissent plus sur la pression.

218. — **Humeurs et sécrétions dans l'infection expérimentale** (Action des toxines sur les sécrétions glandulaires, sur la composition des humeurs). *Soc. Biol.*, 18 février 1895; *Traité méd.* Charcot-Bouchard, tome I, chap. V, VI, IX, X.

La bile n'est pas le seul produit humoral modifié par les toxines.

Le sucre, l'oxygène du sang, les chlorures du contenu vésical, l'oxygène, l'acide carbonique de la respiration, l'urée, l'acide phosphorique de l'urine, dans le sens de l'augmentation, *les sucs digestifs*, etc., sont de leur côté *plus ou moins changés.* — Or, tout ce qui touche à ces humeurs, à leur composition, à leur quantité, constitue des *notions d'ordre physiologique* : voilà pourquoi nous répétons ici ces faits.

219. — **Mode d'action des produits sécrétés par les microbes sur les appareils nerveux vaso-moteurs. — Rapports entre ces phénomènes et celui de la diapédèse.** *Acad. Sc.*, 28 juillet 1890; *Arch. Phys.*, 1890. — **Nouvelles recherches sur l'action des toxines sur l'appareil nerveux vaso-moteur.** — Modifications de la circulation par les toxines. — Effets sur le cœur. *Arch. Physiol.*, 1891; *Traité méd. Charcot-Bouchard*, tome I, ch. V, VI; *Traité path. génér. Bouchard*, tome II, ch. IV, IX, XI.

J'ai montré, avec M. Gley, que, parmi les excitants des centres vaso-moteurs, comme *parmi les agents capables d'agir sur la fibre cardiaque, les toxines bactériennes doivent prendre place.* — Une observation de M. Bouchard a ouvert cette voie. — Les unes, parmi ces toxines, facilitent la dilatation des capillaires : la tuberculine est de ce nombre; les autres maintiennent la constric-

tion. — Les premières abaissent la pression; les secondes l'élèvent, paralysent les centres dilatateurs : *il s'agit d'actions centrales. — Les accélérations, les arythmies, les affaiblissements des systoles, les pauses diastoliques, etc., sont les conséquences de ces actions.*

Ces données m'ont paru présenter quelque intérêt. — Fréquemment, dans les laboratoires de physiologie, on recherche quels changements provoquent, du

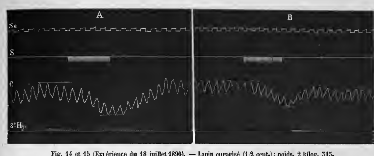


Fig. 14 et 15 (Expérience du 18 juillet 1890). — Lapin curarisé (1/2 cent.); poids, 2 kilog. 315.

8° Hg, ligne indiquant un niveau de la pression intra-artérielle qui correspond à 8 centimètres de mercure; C pression dans le bout central de l'artère carotide gauche; S, signal de Marcel Desprez qui indique le moment, la durée des excitations du nerf dépresseur (courants induits tétanisants); Se, secondes inscrites au moyen d'un métronome enregistreur. Effet d'un courant dont l'intensité est un peu plus du double de celle du courant minimum; A, excitation du nerf dépresseur chez l'animal normal; B, quinze minutes environ après l'excitation A, dix minutes après l'injection intra-veineuse de 20 centimètres cubes de toxine. — Malgré l'augmentation d'intensité de l'excitation, le réflexe vaso-dilatateur est très atténué; la pression baisse moins.

côté de la circulation, des substances, qui, empruntées au monde organique ou minéral, ne pénètrent dans l'économie que dans de rares circonstances. — J'ai pensé qu'il était peut-être préférable, tant au point de vue théorique qu'au point de vue pratique, *de fixer nos connaissances relativement aux propriétés de corps qui, à chaque instant, sont capables de venir actionner nos appareils.* — J'ai, du reste, montré quelle importance avaient ces réactions nerveuses ces mouvements de dilatation ou de constriction dans la sortie ou la rétention des phagocytes, des sérosités germicides antitoxiques. (Voir paragr. 104; 105.)

220. — Voir art. de M. Bouchard : **Origine intestinale d'alcaloïdes normaux ou pathologiques.** *Rev. Méd.*, 1882. — (Substances alcaloïdiques de l'urine d'origine microbienne, capables, par conséquent, d'actionner les vaso-moteurs.)

Il convient, en effet, de remarquer que, même en dehors de l'état de maladie, *nous sommes porteurs normalement d'une foule de ferments figurés habitant plus spécialement le tube digestif; par conséquent, à tout moment, le sang peut renfermer ces toxines bactériennes aptes à actionner la circulation.* — M. Bouchard a, du reste, bien voulu rappeler dans la *Revue de médecine*, 1882, que j'avais contribué, avec lui, à mettre en évidence, *dans les urines de sujets bien portants, l'existence de principes alcaloïdiques*, principes qui, engendrés dans le tube digestif par les ferments figurés, sont absorbés, puis passent dans la circulation, pour être transportés au rein chargé de les éliminer (*Revue de médecine*, 1882) : ces principes sont parmi ceux qui peuvent troubler *le rythme cardiaque.*

221. — **Propriété vaso-dilatatrice de l'urine des tuberculeux.** *Traité path. génér.*, tome II. *Soc. Biol.*, 22 juillet 1893, avec Le Noir.

J'ai reconnu que les urines des tuberculeux peuvent agir sur les capillaires dans le sens de la dilatation.

Quand on injecte ces urines, en dehors des resserrements, des élargissements successifs qu'on enregistre habituellement, lorsqu'on pratique une foule de ces injections intra-veineuses, on voit l'oreille du lapin se congestionner vivement, puis conserver assez longtemps cet état congestif.

Comme on sait, depuis M. Bouchard, que les toxines s'éliminent par le rein, on peut penser que *ce phénomène est dû à la tuberculine*, qui elle aussi amène ces congestions.

222. — **Remarques à propos de la note de M. Arloing sur la pneumo-bacilline (Toxines et réactions nerveuses).** *Soc. Biol.*, 16 déc. 1893; *Acad. Sc.*, 26 oct. 1891.

A cette occasion, je rappelle que j'ai montré, avec M. Bouchard, que les *phénomènes physiologiques réactionnels*, *congestions*, *perturbations vaso-mo-*

trices, etc., sont déterminés par *l'injection des toxines pyocyaniques qui engendrent l'état de réaction attribué par Koch à la tuberculine seule :* cette manière de voir est admise.

223. — **Note préliminaire sur quelques différences dans l'action physiologique des produits du bacille pyocyanique** (Action des toxines sur le pouvoir excito-moteur de la moelle), avec M. Gley. *Maladie pyocyanique*, 1889; *Soc. Biol.*, 26 novembre 1892; *Traité path. génér. Bouchard*, tome II, ch. IV et IX.

Si l'on injecte les sécrétions du bacille pyocyanique, surtout les éléments que l'alcool précipite, on fait fléchir le pouvoir excito-moteur de la moelle; les réflexes s'atténuent; déjà nous avons dû signaler ces faits. — Cette partie des toxines possède donc des attributs spéciaux, relatifs aux *réactions nerveuses*.

Les principes que cet alcool dissout ne jouissent pas de ce pouvoir, tandis que, à l'exemple des premiers, ils modifient la contraction cardiaque.

Il y a, on le voit, dans les sécrétions d'un même genre, des éléments doués de qualités physiologiques différentes; le précipité alcoolique contient au moins une substance que l'alcool ne saurait entraîner; il en renferme au moins une autre que ce dissolvant saisit.

Ainsi se trouve démontrée exacte l'opinion qui veut qu'une bactérie, à ne considérer que les effets sur l'animal, fabrique des corps multiples : j'ai soutenu cette opinion, après M. Bouchard, à une époque où ces données n'étaient nullement établies.

Il existe, d'ailleurs, d'autres démonstrations, réalisées après nos expériences, démonstrations qui placent hors de doute cette opinion aujourd'hui devenue classique.

224. — **Propriétés physiologiques des toxines.** — (Les toxiques de la respiration. — Mise en évidence du rôle des poisons volatils, de l'encombrement.) *Sem. Méd.*, 2 mai 1894; *Traité de Pathologie générale* de Bouchard, tome II, chap. III.

Brown-Sequard, d'Arsonval, soutiennent que l'expiration entraîne d'autres poisons que CO^2. — Dastre, Russo-Giliberti, etc., prétendent le contraire.

J'ai pu constater des faits qui plaident, du moins pour les animaux malades, en faveur de la première opinion.

Des cobayes, inoculés avec le bacille pyocyanique, respirent l'air expiré par des cobayes inoculés avec ce même bacille. — Dans une seconde série, des cobayes, contaminés d'une façon identique, respirent l'air de cobayes normaux.

Ces animaux sont renfermés dans des cages à fermetures hydrauliques ; une trompe ou une soufflerie assurent la circulation dans ces atmosphères confinées.

Or, les premiers animaux, ceux qui reçoivent, durant des jours, les produits de l'expiration des sujets infectés, succombent avant ceux qui reçoivent l'air expiré par les sujets sains ; les différences, toutefois, sont inconstantes, minimes. — *Livierato a confirmé ces résultats.*

Il est probable, puisque l'on sait que certaines toxines pyocyaniques sont à la fois volatiles et prédisposantes à la maladie pyocyanique, *il est probable que cette mort anticipée est due à ce que l'air expiré par les inoculés a entraîné ces corps volatils prédisposants.*

Ces recherches comportent un intérêt d'un autre ordre. — Un individu, porteur dans son tube digestif du microbe du typhus ou d'une autre infection, séjourne dans une salle contenant des typhiques ou d'autres contaminés ; il contracte le mal dont souffrent ces patients. — Vite, on crie à la contagion.

Cette contagion est possible, mais rien n'empêche que l'éclosion de ce mal ne résulte de la réceptivité accrue par la respiration des toxines émises par les malades, réceptivité permettant l'évolution d'un germe jusque-là demeuré latent. — *On peut de la sorte éclairer le rôle de l'encombrement.*

Il importe de remarquer que l'existence de quelques sécrétions bactériennes volatiles vaccinantes (sécrétions du vibrion avicide, etc.) rend possible la production de résultats opposés.

225. — Influence des sécrétions cellulaires sur la thermogénèse. *Soc. Biol.*, 10 mars 1894, avec M. d'Arsonval.

De nouvelles expériences établissent les attributs des produits bactériens vis-à-vis du calorique de l'économie.

Le plus souvent ces produits font fléchir la courbe calorimétrique. — Toutefois, *si on les filtre* sur du noir animal, ce noir animal retient des corps

particuliers, du moins pour certaines sécrétions bactériennes; *la radiation s'élève; la température monte.*

Cette expérience prouve qu'à ce point de vue les toxines renferment des principes à effets antagonistes. — On peut en déduire une fois de plus la vérité de l'opinion que j'ai soutenue après le professeur Bouchard, à savoir que, dans une unique culture, déjà je l'ai dit, *un microbe crée des substances multiples* au point de vue des effets sur l'animal; ces effets divers conduisent à une théorie éclectique de la fièvre.

226. — Action de la bile, de l'urine, sur la thermogenèse (expériences de **calorimétrie** : leurs applications pratiques), avec M. Carnot. *Soc. Biol.*, 23 juin 1894, *Arch. Phys.*, oct. 1894.

Grâce au calorimètre compensateur de M. d'Arsonval, nous avons pu mettre

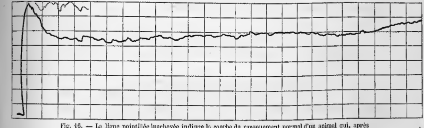


Fig. 16. — La ligne pointillée inachevée indique la courbe du rayonnement normal d'un animal qui, après avoir reçu 6 centimètres cubes de bile, fournit la courbe placée en dessous.

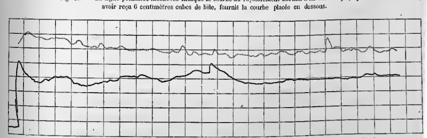


Fig. 17. — La ligne pointillée indique la courbe du rayonnement normal. — Au-dessous se trouve la courbe du rayonnement du même animal, après une injection sous-cutanée de 10 centimètres cubes de bile.

en lumière les attributs de certaines humeurs de l'économie, vis-à-vis du calorique. — *La cellule organique, comme la cellule bactérienne, fabrique des corps agissant sur la thermogenèse dans le sens de l'abaissement.*

Nous avons ainsi acquis des données physiologiques nouvelles qui nous permettent de saisir *le pourquoi des hypothermies de certaines auto-intoxications*, biliaire ou urinaire. — *L'action de l'urine est moins constante*, moins énergique, que celle du liquide biliaire.

227. — **La décoloration atténue la toxicité des toxines** (Mise en évidence du rôle des pigments). *Ass. franç.*, Besançon, août 1895.

M. Bouchard a fait voir qu'en décolorant la bile sur du noir animal on diminue son pouvoir nocif. — J'ai établi ce même principe pour les sécrétions pigmentaires de certaines cellules microbiennes; *j'ai ainsi réalisé un rapprochement de plus entre ces cellules et celles de l'économie.*

228. — **Élévations thermiques d'origine cellulaire.** *Arch. Phys.*, 1889. — **Substances thermogènes extraites des tissus.** *Soc. Biol.*, 17 juin 1893. In th. Rouquès, Paris, 1893. — Ces notions se trouvent dans la note de M. Rouquès (*Soc. Biol.*, 17 juin 1893) et dans sa thèse.

Les tissus ne sont pas sans action sur la thermogenèse.

Nous avons établi, avec M. Rüffer, que l'extrait de muscle élève la température, en nous servant, il est vrai, du thermomètre seul. — Néanmoins, *cette donnée permet de comprendre les hyperthermies qui se développent sans l'intervention des microbes, à la suite des exercices, par exemple.* — Elle nous fait connaître une propriété cellulaire nouvelle.

Plus tard, nous avons vu que les extraits de foie, de poumons, de cerveau, etc., jouissent de cette propriété. (Voir Th. Rouquès, Paris, 1893.) — *Ces résultats sont actuellement classiques.*

229. — **L'hérédité en pathologie.** *Rev. génér. des Sc.*, janv. 1896. — **Influences héréditaires expérimentales.** *Acad. Sc.*, 6 nov. 1893. — Voir aussi *Rev. génér. des Sc.*, fév. 1894.

Toute propriété de la cellule intéresse le physiologiste. — Or, l'*hérédité est une propriété cellulaire*; nous le démontrons par l'étude de la transmission de l'immunité : je l'ai déjà indiqué.

Nous faisons apparaître une propriété, celle qui consiste à faire naître des corps microbicides ou antitoxiques. — Nous constatons que les rejetons possèdent cette propriété. — Nous établissons que l'hérédité, dans ce cas, réside dans le passage de cette propriété des générateurs aux engendrés, des organites des premiers aux organites des seconds. Dans d'autres cas, ces influences héréditaires se traduisent par des tares, des anomalies, etc.

230. — — **Recherches sur les transformations de la matière sous l'influence de la vie de la cellule bactérienne** (nutrition de la cellule), *Acad. Sc*, avril et mai 1891.

On introduit, dans un milieu de culture connu, une quantité fixe d'azote. — L'analyse décèle, après l'évolution de la cellule bactérienne, que *la plus grosse part sert à produire des composés ammoniacaux;* une faible, très faible fraction entre dans la constitution des principes spécifiques, *les toxines.*

De même la cellule organique engendre, avec l'azote, surtout de l'urée, urée qui correspond à ces composés ammoniacaux des bactéries; les matières extractives, les leucomaïnes en retiennent une faible part.

Le carbone, l'oxygène sont consommés; on constate aussi *la production d'acide carbonique.*

Ces recherches révèlent *le mode de nutrition d'une cellule;* elles placent, en outre, en lumière *les analogies qui existent entre les procédés mis en jeu par la cellule bactérienne pour utiliser, métamorphoser la matière et les moyens employés par nos tissus.*

231. — **Action des toxines sur la contraction musculaire.** *Soc. Biol.*, 28 nov. 1896.

Une série d'expériences réalisées au laboratoire du professeur Richet m'ont permis de voir, avec Mlle Pompilian, *que les toxines diminuent l'intensité de la contraction musculaire.* — Nous avons déjà indiqué ces expériences à propos de la Pathologie expérimentale : elles ont également leur place dans le chapitre de la Physiologie. — En pathologie expérimentale, ces actions expliquent les soubresauts, les désordres musculaires des fièvres; ici, nous invoquons ces expériences, parce qu'elles font comprendre certaines modifications de la contraction normale.

232. — Fonctions actives de la muqueuse intestinale dans la défense de l'organisme. *Soc. Biol.*, 21 décembre 1895. — *Rev. génér. des Sc.*, 30 avril 1896 (Les défenses antitoxiques).

J'ai mis en évidence, avec M. Cassin, le pouvoir que *possède la muqueuse de l'intestin d'atténuer les poisons microbiens.* — On peut introduire dans l'intestin 30, 40 centimètres cubes d'une toxine qui, dans le sang tue à 1, sans avoir d'accident; parfois on réalise la vaccination.

Si on curette cette muqueuse, si on la cautérise, si on coagule le protoplasma, la protection diminue; d'autre part, cette protection ne s'explique pas totalement par l'action du foie; elle est due pour une part infime à ce foie, à la lenteur de l'absorption, *surtout à une action sur les albumoses bactériennes, analogue à celle qui agit sur les peptones, albumoses alimentaires.*

233. — Action lymphagogue des toxines. *Soc. Biol.*, 25 juillet 1896.

Nous avons du montrer comment ces expériences expliquent certains phénomènes (œdème, troubles circulatoires, etc.), des maladies; ici nous les rapportons en tant qu'elles s'adressent à une humeur physiologique.

On place une canule dans le canal thoracique d'un chien; on recueille en 5 minutes, 3 *à* 6 *centimètres cubes d'une lymphe blanchâtre, se coagulant rapidement.*

On injecte, dans les veines, par kilogramme, 4 à 6 centimètres cubes de toxines diphtériques pyocyaniques.

Au bout de peu d'instants, dans ces conditions, j'ai vu, au laboratoire du prof. Richet, avec MM. Athanassiu et Carvallo, cette lymphe s'écouler abondamment; on obtient dans *le même laps de temps*, 8, 10, 14, 20 *centimètres cubes d'un liquide qui devient opalescent, puis, quelquefois rosé, qui se coagule lentement, péniblement.*

Les études récentes, surtout celles d'Heidenhain, de ses élèves, ont trop mis en lumière l'*importance de la lymphe en physiologie*, pour qu'il soit nécessaire d'insister sur une expérience aussi nette, aussi décisive.

Le rôle attribué aux liquides séreux, aux sérosités lymphatiques, dans l'histoire de la défense, achève de donner à ces résultats toute leur valeur.

Une action sur le territoire entéro-hépatique paraît intervenir dans la genèse du phénomène.

CHAPITRE XIII

CHIMIE — CHIMIE PHYSIOLOGIQUE — CHIMIE PATHOLOGIQUE[1]

234. — Métamorphoses, élimination de la matière. — (**Production d'une diastase**). *Acad. Sc.*, 6 avril 1891 et 19 mai 1891.

J'ai vu, avec le professeur Arnaud, la cellule microbienne éliminer l'azote en *grande partie* à l'état de *composés ammoniacaux*; une *minime* partie sert à former des *toxines*. — Dans ces toxines, j'ai décelé l'existence d'*une diastase*, qui m'a permis de dédoubler l'asparagine. — D'un autre côté, j'ai relevé la formation de CO^2.

235. — Modifications urinaires. — **Modifications nutritives**, avec M. Chevallier. *Soc. Biol.*, 27 janvier 1894.

Modifications dans la teneur en urée, en PhO^5, *en chlorures* : telles sont les variations les plus fréquentes, *dénotant un trouble des échanges*. — Ces recherches, les suivantes nous ont déjà permis d'expliquer une partie des altérations survenues au cours des pyrexies.

236. — Variations des gaz de la respiration produites par les toxines, avec M. Le Noir. — Voir art. sur *les propriétés des Toxines*; *altérations humorales dans l'infection expérimentale*; in *Sem. méd.*, 2 mai 1894; *Traité Méd.* Charcot-Bouchard, t. I, chap. v et vi; *Traité path. gén.*, t. II, chap. IV, V, IX.

Augmentation de l'oxygène consommé, de l'acide carbonique exhalé : ce sont là les résultats des analyses.

1. Je rappelle dans ce chapitre un certain nombre de faits utilisés ailleurs, souvent à d'autres points de vue. — Ici, je mentionne simplement ce qui intéresse la chimie pathologique.

237. — Note snr la diminution de l'oxygène dans le sang artériel dans la maladie pyocyaniqne, avec MM. Gley et Lapicque. *Soc, Biol.* 25 juillet 1891.

Les dosages indiquent un abaissement dans la richesse en oxygène; le professeur Brouardel a déjà signalé ce fait dans la variole. — *Peut-être doit-on invoquer la consommation faite par les germes aérobies?*

238. — Production d'éléments protéiques dans un milieu initialement dépourvu de ces éléments, avec le professeur Arnaud. — Voir Sécrétions microbiennes à propos de la note de M. Guinochet. *Soc. Biol.*, 4 juin 1892.

239. — Levure et sécrétions d'un microbe. *Soc. Biol.*, 25 mars 1893.

Nous nous bornons à mentionner les expériences des paragraphes 238 et 239; elles ont leur place au milieu des recherches chimiques; mais déjà, à d'autres points de vue, nous les avons utilisées.

240. — La lipase chez le fœtus. — *Poisons des tissus.* Masson et Gauthier-Villars, éditeurs, Paris, 1897.

Avec M. Hanriot, j'ai pu reconnaître que le sang, que *le sérum du fœtus contient de la lipase, mais en faible quantité*, moins, en général, que celui de l'adulte.

241. — Le fer du foie, de la rate, chez le fœtns. *Soc. Biol.*, 9 janvier 1897.

Grâce à M. Guillemonat, je me suis assuré que les différences qui existent entre l'homme et la femme, à l'âge adulte, au point de vue de la teneur en fer du foie ou de la rate, *n'existent pas chez le fœtus : les filles ont les mêmes doses que les garçons.* — Ces recherches de M. Guillemonat ont été faites, à ma demande, à l'aide de pièces recueillies en partie dans mon service.

242. — Hypoglycémie expérimentale d'origine infectieuse. *Arch. Phys.*, oct. 1893.

Sous l'influence des toxines, j'ai vu, avec M. Kaufmann, *le sucre du sang*

aiminuer environ d'un quart. — L'importance du sucre dans l'histoire des échanges, son utilisation par les germes, les modifications du calorique dans les pyrexies, etc., donnent à ces expériences un intérêt facile à comprendre[1].

242 *bis*. — La nature des sécrétions microbiennes. *Rev. génér. des Sc.*, 15 mars 1891.

En dehors des notions connues, *alcaloïdes*, *ptomaïnes*, *diastases*, *toxalbumoses*, etc., j'ajoute des données qui se dégagent de l'étude de la nutrition du bacille pyocyanique : *produit diastasique; éléments actifs multiples*, etc.

1. J'ai noté des modifications des éléments figurés du sang. — A cet égard, on ne saurait mieux faire que de s'en rapporter aux travaux du professeur Hayem.

CHAPITRE XIV

AUTO-INTOXICATIONS — SÉCRÉTIONS INTERNES

243. — Origine alimentaire des poisons minéraux de l'urine. *Soc. Biol.*, 1887.

On connaît l'importance chaque jour grandissante de cette doctrine des auto-intoxications, basée avant tout sur les travaux des professeurs Bouchard et Gautier; elle comporte l'histoire des accidents attribuables à la cellule organique, comme la bactériologie comporte celle des désordres dus à la cellule bactérienne.

On sait que les produits de nos tissus sont capables d'engendrer une série d'accidents. — *J'ai réussi à prouver*, avec M. Roger, que, *parmi les poisons de nos humeurs*, spécialement de nos urines, *quelques-uns, les sels de potasse par exemple, dérivent de l'extérieur, des aliments.*

Pour l'établir, je montre que, pour tuer un lapin, il suffit de lui injecter dans le sang 15 centimètres cubes de l'urine d'un animal de même espèce nourri avec des choux, c'est-à-dire vivant de végétaux riches en potasse; il succombe, en offrant des convulsions semblables à celles qu'on détermine en remplaçant ces urines par une solution de chlorure de potassium.

Je substitue aux choux le lait, qui est dépourvu de potasse ou n'en contient que des traces. — Pour obtenir la mort, je suis obligé d'élever la dose de 15 à 30; même à cette dose, les convulsions sont très atténuées.

J'enregistre des résultats identiques, quand je me sers d'une urine débarrassée de ses sels potassiques.

J'ai donc le droit de conclure que ces sels potassiques, si toxiques, proviennent, en partie, de l'alimentation.

De cette donnée découlent des conséquences manifestes. — Tout aliment, tout médicament contenant une quantité appréciable de ces sels, doivent être supprimés du traitement ou du régime des individus dont le rein peu perméable élimine lente-

ment, incomplètement. — Chez les sujets atteints de néphrite, l'iodure de potassium, le chlorate de potasse, etc., doivent céder leur placc à l'iodure de sodium, au chlorate de soude, attendu que ces sels de soude sont relativement peu toxiques.

244. — Toxicité urinaire chez divers animanx. Influence du jeûne, dn régime du lait. *Soc. Biol.*, 12 mars 1887, avec M. Roger.

245. — Toxicité des urines normales du lapin. *Soc. Biol.*, 18 déc. 1886. *Journal de chimie.*

En continuant l'étude des poisons de l'organisme, *j'ai vu que ces poisons, ceux de l'urine plus spécialement, varient sous l'influence du jeûne, du régime.* — En supprimant les toxiques alimentaircs, le jeûne diminue le pouvoir nocif, jusqu'au jour où les progrès de l'inanition font que la charpente de l'organisme se trouve attaquée; dès lors, les éléments minéraux ou autres de cette charpente passent dans la circulation.

L'étude comparée de la toxicité des urines dc l'homme, du chien, du lapin, du cobaye, indique, entre ces urines, des différences considérables. — Là, encore, le rôle de l'alimentation intervient.

246. — Variations du pouvoir thermogène de l'urine en rapport avec les variations d'une même infection. Relations. *Soc. Biol.*, 24 juin 1893.

Je montre que les principcs morbifiques s'échappent par le rein, en prouvant que la toxicité du contenu vésical varie, en quantité comme en qualité, suivant les symptômes : ces symptômes, on le sait, sont eux-mêmes en relation avec ces principes morbifiques, principes qui font naître les accidents morbides.

C'est ainsi que l'urine d'un typhique à fièvre intense abaisse moins la température que celle d'un typhique à fièvre faible, en tenant compte bien entendu de l'hypothermic causée par l'immobilisation.

L'intérêt de ces recherches est de nous donner une méthode de travail, le moyen d'apprécier la dose, la nature de ces corps morbifiques. — L'intérêt de ces recherches est encore de nous signaler la voie de sortie de ces corps. — Celui qui connaît ces processus sait, plus utilement qu'un autre, favoriser cette élimination.

247. — Intoxication. — Auto-intoxications. — (Les éléments toxiques de l'urine; leurs origines; principes venant des aliments, des fermentations de l'intestin, de la vie cellulaire). *Journal de chimie*, 1888-1892, et *Poisons des urines*, Masson et Gauthier-Villars, édit. 1892.

Il s'agit là d'une étude générale sur *les poisons de l'urine*, sur leur nature, sur leurs *effets*, sur leurs *origines*, sur les *procédés capables de les diminuer*, *de les atténuer*, etc.

248; 249. — Toxicité du sérum du sang. *Soc. Biol.*, 13 décembre 1890; *Arch. Phy.*, 1892 (Sécrétions cellulaires. — Auto-intoxications). — Voir *Poisons des tissus*, Masson et Gauthier-Villars, édit. 1897.

Nous avons mis en évidence ce fait, à savoir que *les éléments hématiques les plus toxiques sont ceux qui sont insolubles dans l'alcool;* cette donnée rapproche ces poisons de l'économie de ceux des germes, attendu que *la partie la plus active des produits microbiens est également précipitée par l'alcool.*

D'autre part, en contribuant à établir cette toxicité du sérum, nous avons montré que nombre de poisons viennent des tissus, que le sang n'est qu'un lieu de passage.

D'ailleurs, en prouvant que *ces tissus fournissent des matières toxiques*, plus spécialement des matières thermogènes, nous avons réalisé *une démonstration directe.* Chez une femme adulte, l'urémie se manifestait sous la forme d'un délire tranquille avec hallucinations de la vue; les urines renfermaient 6 grammes d'albumine. — Au début, le sérum tuait, *en procédant à l'aide de doses assurant une certaine survie*, à 22, 24 centimètres cubes par kilogramme, à la fin, à 35, 36. — L'albumine, à ce moment, était tombée à 2,40. — *Les accidents se sont amendés parallèlement.* — Pour les toxicités immédiates on trouve comme moyenne 12 à 14 pour l'état normal, souvent 6 à 8 dans le cas d'auto-intoxication.

Pour combattre cette auto-intoxication, on a incité le fonctionnement *du foie, qui agit sur les poisons;* on a, *par le lait, abaissé au minimum la toxicité qui vient des aliments;* on a, *par le naphtol, diminué le pouvoir nocif des fermentations du tube digestif;* on a, *par l'oxygène, atténué les effets nuisibles de éléments de la désassimilation, effets* dont le pouvoir toxique fléchit avec l'accroissement des oxydations, etc.

Chez des *éclamptiques* j'ai noté, avec M. Millet, des *explosions de tuberculose suraiguë*. — J'explique ces faits en remarquant, d'abord, que l'*intoxication favorise l'infection*, en remarquant en second lieu qu'au moment de la poussée de lait la *glycémie augmente légèrement*. — *De là une action favorable au virus.*

250. — Toxicité du sérum (pathologie). *Soc. Biol.*, 1891; *Poisons des Tissus*. Paris, 1897.

J'ai mis en lumière, avec Rummo, etc., qu'il convient *de distinguer les effets immédiats des effets lents, des effets à échéance plus ou moins lointaine.*

En rapprochant ces expériences de celles qui nous ont permis de prouver que le bacille pyocyanogène verse dans la circulation des poisons, on réunit un ensemble *de faits propres à démontrer l'augmentation de toxicité des humeurs internes circulantes au cours des fièvres.*

251. — Urine des nouveau-nés. — Faible toxicité. — Explication. — Congrès Bordeaux, avril 1895.

Les urines des nouveau-nés sont peu toxiques : j'établis ce fait. — Je l'explique en mettant en lumière *le défaut partiel de pigment, de matières extractives, de poisons alimentaires*; le lait en contient peu; il est surtout dépourvu de potasse[1].

252. — Ovaire. — Propriétés du tissu. — In *Poisons des Tissus*, Masson et Gauthier-Villars, éditeurs, Paris, 1897.

Des injections d'ovaire m'ont permis de reconnaître la possibilité d'*élever la température*, à l'aide de ce tissu, comme aussi d'*agir sur la nutrition.*

253 — Thymus. — Action de l'extrait. — In *Poisons des Tissus*. Masson et Gauthier-Villars, éditeurs, Paris, 1897.

Les injections de l'extrait de thymus *modifient les échanges*, altèrent parfois *les os*. — La mise à l'ordre du jour de la grande question des sécrétions internes et de l'opothérapie donnent à ces recherches toute leur valeur.

1. L'urine des rejetons non tuberculeux de bacillaires paraît contenir des produits prédisposants (expér. en cours avec M. Péron).

254. — Corps thyroïde. — Action sur le sérum. — In *Poisons des Tissus.*

J'ai, pendant longtemps, injecté de l'extrait thyroïdien sous la peau d'un chien pour voir *si son sérum pourrait protéger l'animal contre l'ablation de la glande* : les résultats obtenus jusqu'à ce jour, avec M. Gley, sont trop peu nombreux pour autoriser une conclusion dans un sens ou dans l'autre. — On connaît l'action de cet extrait sur la nutrition.

254 *bis*. — Sécrétions internes.

Les études de ce chapitre, surtout celles des paragraphes 252, 253, 254, etc., relèvent de *la grande question des Sécrétions internes*, question que je me suis efforcé de faire progresser (voir mon livre sur les *Poisons des Tissus.* — Voir mes recherches sur les capsules surrénales, le corps thyroïde, le pencréas, le foie, la moelle osseuse, le thymus, l'ovaire, la muqueuse de l'intestin, etc.).

CHAPITRE XV

INTOXICATIONS

Applications à la pathologie expérimentale (Toxicologie).

Les intoxications ont été de ma part l'objet de recherches que je crois devoir mentionner. — L'étude de la toxicité, celle des antiseptiques devaient me conduire à ce genre de travaux.

255. — **Intoxication par des jambons avariés.** — **Botulisme.** Comité consultatif d'hygiène de France, 1887.

Envoyé par le Ministre du Commerce, alors chargé des services sanitaires rattachés aujourd'hui au Ministère de l'Intérieur, pour étudier, dans le département du Nord, *une prétendue épidémie de trichinose,* j'ai pu prouver qu'il s'agissait *de botulisme* : j'ai réussi à mettre en évidence l'origine du mal, qui résultait de l'*ingestion de jambons avariés.*

J'ai pu, à cette occasion, montrer *par quels procédés se produisent ces accidents.*

Deux théories existaient. — L'une prétendait que ces troubles étaient dus à l'ingestion d'un poison préformé dans l'aliment coupable. — La seconde soutenait que ces désordres dérivaient de l'introduction d'un microbe spécial, inclus dans ces aliments.

Sans rejeter ni l'une ni l'autre, car, suivant les circonstances, elles peuvent être exactes, j'ai fait voir que des substances avariées, en pénétrant dans le tube digestif, *réveillent l'activité des germes qui s'y rencontrent.* (Voir le remarquable rapport de MM. Brouardel, Pouchet, Loye au Congrès d'Hygiène de Paris.)

256. — **Intoxication par la naphtaline. — Production de la cataracte.** (Conséquences théoriques et pratiques.) *Soc. Biol.*, 18 déc. 1886, en collaboration avec M. le professeur Bouchard.

En faisant ingérer 1 gramme de naphtaline à un lapin, pendant douze à vingt jours, *on provoque l'apparition de la cataracte.* — Cette donnée a reçu de très nombreuses confirmations. — *Elle permet d'étudier la nutrition des diverses parties de l'œil, la genèse de certaines lésions.* — Elle a donc des applications utiles, à côté de son intérêt expérimental.

257. — **Intoxication produite par le menthol. — Cataracte.** *Soc. Biol.*, 21 janvier 1888.

Nous avons réussi, avec M. Roger, mais moins aisément, moins fréquemment, *à faire naître la cataracte en remplaçant la naphtaline par le menthol.* — Ce sont là des faits de même ordre, *intéressants au point de vue théorique et pratique.*

D'autre part, *ces données mettent en garde contre l'usage excessif de ces substances,* surtout chez les individus dont les yeux ne sont pas en parfait état.

258. — **Intoxication par le sublimé. — Lésions intestinales.** (Mécanisme des lésions. — Importance en thérapeutique.) *Soc. Biol.*, 10 juillet 1886, avec M. Roger.

Si on injecte dans les veines de l'oreille d'un lapin une solution à 1 pour 5,000, on provoque *d'énormes ulcérations du cæcum.* — C'est là une *entérite toxique, par élimination,* analogue à celle que provoquent les toxines pyocyaniques.

En dosant le mercure dans un poids égal de rein, organe éliminateur, et d'intestin, nous avons vu que ce corps, dans ces tissus, entrait sensiblement en même quantité; *il s'agit là, peut-être, d'une fonction d'élimination.* — Ce mercure passe des vaisseaux dans la lumière du tube digestif.

Ces expériences mettent donc en évidence ce rôle éliminateur de l'intestin, rôle dont j'ai montré toute l'importance. (Voir paragraphe 212.)

A d'autres points de vue, ces recherches mettent en garde contre les dangers du

sublimé, même à faible dose. — Elles permettent de saisir toute la signification d'une entérite qui s'installe chez une personne qui reçoit ce sel mercurique.

259. — Snlfate de cinchonamine. — A propos de la cinchonamine. *Soc. Biol.*, 16 juillet 1892; 30 juillet 1892. Voir la communication de Le Gendre. *Soc. méd. hôpit.*, 17 juin 1893.

J'ai fixé la toxicité de ce produit isolé par le professeur Arnaud. — J'ai indiqué quelques-unes de ses actions. — J'ai en particulier fait voir *qu'il permet parfois d'abaisser la température, dans des cas où la quinine, l'antipyrine, échouent.*

Les hyperthermies, dans les maladies, sont différentes dans la forme, souvent dans le fond; la preuve de ces différences réside dans l'*inégalité d'influence des médicaments.*

On doit donc s'efforcer d'enrichir l'arsenal des antithermiques.

260. — Les associations toxiques (Analogie des lois d'association des bactéries et des poisons inertes). *Soc. Biol.*, 23 décembre 1893.

On connaît mal les effets d'association des différents poisons. — Sur ma demande, M. Modinos a montré *que, si la plupart ajoutent leurs effets, quelques-uns se neutralisent.* — J'ai ainsi établi un parallèle entre ces associations de principes inertes et celles des bactéries, êtres vivants.

Le plus souvent, la réunion de plusieurs de ces bactéries aggrave leur virulence. — Dans d'autres cas, cette virulence ne varie pas; rarement, elle est abaissée. — *On observe pour ces bactéries les lois d'association que je signale pour les poisons inertes.*

261. — Toxiques et température (Parallèle de l'action de la chaleur sur les êtres vivants et les corps inertes). *Journ. de chim. et pharm.*, 1893.

Dans ce travail, je développe cette idée, à savoir que *les poisons agissent plus ou moins bien suivant la température.*

Il en est de ces corps, avec de grandes différences toutefois, comme des microbes. — Suivant les degrés thermiques, leur activité est plus ou moins notable.

Le parallèle entre les propriétés des substances non vivantes et celles des êtres vivants se poursuit de plus en plus.

262. — Pouvoir bactéricide et toxicité des phénolates mercuriques et de certains de leurs dérivée, avec M. Desesquelle. *Soc. Biol.*, 17 mars 1894.

Dans ces recherches se trouvent précisées les puissances germicides, toxiques, des composés phénolés ou naphtolés de mercure.

Prenant le sublimé pour terme de comparaison, nous montrons que ces corps sont, pour la plupart, à la fois plus antiseptiques et moins nocifs que lui; ils ont une valeur thérapeutique réelle, en raison surtout de ces deux qualités.

263. — Influence des lésione des tiesus sur leur aptitude à fixer les eubstances dissoutes[1] (Lois relatives à la localisation des agents morbides), avec M. Carnot. *Acad. Sc.*, 20 août 1894.

La question de localisation des poisons, de leur répartition dans l'organisme, demeure obscure.

Si on les fait pénétrer par le sang ou le tube digestif, en dehors de quelques affinités, il semble qu'ils doivent se diffuser uniformément : il n'en est pas toujours ainsi.

On détermine, au préalable, par des agents physiques, chimiques ou infectieux, des lésions des tissus. — Puis, on réalise une intoxication progressive à l'aide des sels de plomb, par exemple.

Après un temps suffisant, on constate que les tissus altérés contiennent plus de plomb que les tissus similaires normaux, pour des poids identiques, évidemment.

On conçoit, dès lors, par analogie, pourquoi un goutteux dont le sang est rempli d'urates, s'il vient à déchirer une de ses articulations, verra ses urates, son acide urique en circulation, venir se déposer dans ce point. — On conçoit également, en se basant sur ces données, pourquoi un médicament va se rendre à la lésion, pourquoi la tuberculine va au tubercule. — Comme dans plusieurs de nos travaux, *le parallèle entre des principes non vivants et le microbe est établi.* — *Il y a là une donnée d'une portée absolument générale.*

1. Sur mon conseil, M. Meyer a montré que les traumatismes favorisent la localisation des corps chimiques. *Soc. Biol.*, 25 mars 1895.

264. — Action des antiseptiques sur les bactéries — Analyse expérimentale de cette action. *Soc. Biol.*, 29 oct. 1887; *Traité Méd.* Charcot-Bouchard, vol. I, ch. XII.

Il s'agit là, pour ces bactéries, de *véritables intoxications.*

265. — Intoxication par l'alcool, avec le professeur Viala. *Soc. Biol.*, juillet 1896.

Comme l'a vu M. Daremberg, *les alcools supérieurs sont plus toxiques par la voie intra-veineuse.* — La différence est moins nette, quand on use de *la voie gastrique.* — On obtient, par cette voie, des lésions du foie, des *dégénérescences plutôt que des cirrhoses.* — Les travaux du professeur Joffroy et de M. Serveaux éclairent vivement cette question.

RÉSUMÉ.

Ces études, on le voit, concernent les auto-intoxications aussi bien que les intoxications. — Elles ont, en somme, révélé *l'origine de plusieurs substances toxiques, leurs modes d'élimination, les causes de leur augmentation.* — Elles ont fait connaître *les effets de certains poisons, les conséquences de leurs associations, les modifications que leur imposent les conditions extérieures, les analogies qu'ils présentent avec les sécrétions des bactéries, les divers processus d'atténuation exercés par certains corps sur les germes infectieux,* etc. *Plus encore elles ont révélé des lois relatives aux modes d'action, à la répartition des poisons,* etc. : elles n'ont pas été sans utilité pour la médecine expérimentale.

CHAPITRE XVI

HYGIÈNE. — HYGIÈNE EXPÉRIMENTALE

Mes recherches ont également porté sur le domaine de l'hygiène. — Ce domaine, dans ces derniers temps, a été particulièrement exploré ; ses limites se sont étendues ; ses possessions ont été délimitées avec plus de soin.

L'hygiène publique plus encore que l'hygiène privée, d'autre part, l'hygiéne alimentaire ont fixé mon attention. — Quelques-uns de mes travaux relatifs à ces questions m'ont paru offrir quelque intérêt.

266. — **Étude expérimentale sur la contagion.** *Soc. d'hyg. et de méd. publ.*; *Ann. d'hyg.*, 1886. — **Habitats microbiens.** — **Contagion.** *Soc. Biol.*, 5 nov. 1892.

J'ai déjà indiqué certains de mes essais concernant le rôle de *l'eau*, de *l'air*, des *poussières*, etc., *dans la diffusion des contages*. — (Voir paragraphes 30, 31, 32, 33.)

Les agents atmosphériques, en influençant la vitalité de ces contages, en agissant sur l'économie, m'ont paru propres à fournir des notions basées sur des faits, capables d'intéresser les hygiénistes.

J'ai étudié la part à réserver à la *pression*, à l'ozone, surtout à la *lumière*, etc. (Voir paragraphes 26 à 30.)

D'autre part, je me suis efforcé de mettre en évidence par quels *procédés se diffusent les virus*, quand il s'agit non plus *de vecteurs inertes*, mais *d'animaux vivants*, transportant ces contages. (Voir paragraphes 183 ; 185.)

C'est dans ces conditions que j'ai précisé, autant que possible, la *contagiosité des humeurs*, *des sécrétions*, *des excrétions des sujets malades*, etc. (Voir paragraphe 34.)

Je rattache à ces questions d'hygiéne une série de rapports administratifs qui concernent la salubrité publique.

267. — Rapport adressé au Ministre dn Commerce snr les essais de vaccination anticholérique pratiquée par le Dr Ferran. *Académie de médecine*, 1885 : *Comité consultatif d'hygiène de France*, avec MM. Brouardel et Albarran.

Le rapport de la mission française a paru le premier ; toutes les autres missions ont adopté nos conclusions.

Nous n'avons rien nié, contrairement à ce que parfois on nous a fait dire, au point de vue des principes. — Nous avons uniquement soutenu que nous ne pouvions fournir la démonstration des bienfaits de la méthode du Dr Ferran, *tout en proclamant la possibilité de la chose, et cela en basant nos idées sur le rôle de portes d'entrée en matière de vaccination.* — Pour des raisons spéciales, M. Ferran a refusé, à ce moment, de nous faire connaître sa méthode.

268. — Rapport sur l'épidémie cholériqne de Bretagne de 1886. *Recueil des actes du Comité consultatif*, 1886.

A cette époque, j'ai été chargé par le gouvernement d'une mission avec les pouvoirs les plus étendus. — *L'application des mesures prescrites a mis fin à l'épidémie.* — Cette mission a duré deux mois. — J'ai eu l'honneur, dans le début, de collaborer avec M. le professeur Proust.

Grâce à la mise en pratique de l'*isolement*, de la *désinfection*, de la *condamnation des eaux suspectes*, etc. (Principes du Comité d'Hygiène), le mal a pu être enrayé.

269. — Le choléra à l'île d'Yeu. *Société de médecine publique et d'hygiène; Revue d'hygiène; Comité consultatif d'hygiène de France*, 1886 ; *Mission du Ministère du Commerce et de l'Industrie.*

J'ai obtenu des résultats analogues à ceux qui sont signalés dans le paragraphe relatif à l'épidémie de Bretagne (paragr. 268); j'ai mis en œuvre les mêmes procédés, *isolement*, *propreté*, *eaux pures*, etc.

270. — **Organisation des postes sanitaires des frontières d'Espagne en 1886-1890.** *Mission du Ministère du Commerce et de l'industrie.* (Ces Missions ont été menées à bien grâce au Comité de Direction des services de l'hygiène composé au début de MM. Brouardel, Proust, Nicolas.) (Voir Comptes rendus du Comité consultatif d'hygiène publique de France.)

Au cours de ces missions, j'ai organisé une série de postes, *dont le type a été copié plus d'une fois soit en France, soit à l'étranger.* — Il s'agissait de s'opposer dans la mesure du possible à l'importation du choléra.

Une visite médicale de tous les voyageurs à leur passage à la gare frontière permettait de distinguer les malades des bien portants. — Les premiers étaient retenus dans des lazarets isolés, pourvus de tous les ustensiles nécessaires à la désinfection; ils étaient gardés jusqu'à l'achèvement de leur convalescence. — Les seconds étaient munis d'un bulletin qu'ils devaient présenter, dès leur arrivée, à la mairie de la ville où ils se rendaient. — Ce billet indiquant leur provenance, ces voyageurs, s'ils avaient eu quelque relation avec les foyers morbides, recevaient des visites médicales durant un temps variable, correspondant à la durée de l'incubation, à la possibilité de la contagion. — En cas d'éclosion du mal, les précautions nécessaires étaient prises. — Quant au linge, quant aux vêtements, pouvant jouer le rôle de vecteurs de virus, on les passait à l'étuve sous pression à 120°.

On a de la sorte évité les quarantaines, ces agglomérations si propices à l'éclosion de l'infection, quand elles se font dans de mauvaises conditions.

Pendant la mise en pratique de ces mesures, plusieurs individus suspects ont été soignés aux postes sanitaires. — Une seule fois, le choléra s'est développé chez un Français venant d'Espagne, habitant Lunel.

Les indications données de bonne heure, en raison du bulletin sanitaire, ont conduit à attaquer promptement, énergiquement le fléau, à l'éteindre sur place.

271. — **Missions sanitaires, 1890.** *Annales d'hygiène et de médecine légale.* — **Le Choléra : Mesures prophylactiques.** *Rev. génér. Sc.*, 30 juillet 1890.

Cette mission a eu pour but d'organiser *sur les frontières de l'Italie, puis sur les Pyrénées, des postes d'observation sanitaire.*

Ces postes, placés sur les voies ferrées ou sur les routes de grande communication, ont fonctionné, *avec succès*, d'après la méthode (quelques perfectionnements mis à part) que j'ai indiquée au paragraphe 270, concernant les frontières d'Espagne.

272. — Rapport sur l'épidémie de fièvre typhoïde d'Epinay-sons-Sénart. *Comité consultatif d'hygiène publique de France; Annales d'hygiène et de médecine légale*, mai 1887.

Le mode de développement de cette épidémie semblait accuser nettement le rôle de l'eau de boisson. — Le mal, déjà ancien, n'avait frappé que des personnes habitant une même cour, s'alimentant au même puits.

En dépit de nombreuses recherches, en dépit de cultures sur plaques, etc., *je n'ai pu isoler le bacille d'Eberth*.

Ces faits se passaient à l'époque où l'on commençait à penser qu'il était aisé de déceler ce bacille dans les milieux aqueux. — A ce moment, plusieurs auteurs ont réussi à réaliser cet isolement.

Toutefois, actuellement, on reprend quelques-uns de ces résultats positifs; on a démontré de tous les côtés que ce germe vit plus difficilement dans l'eau qu'on ne le pensait, surtout si cette eau est impure; la concurrence vitale le fait disparaître : on peut le déceler dans ce milieu, mais plus rarement qu'on ne l'a cru. — D'autre part, on sait aujourd'hui qu'il est facile de le confondre avec le bacterium coli, etc. — Néanmoins, comme nous l'avons remarqué, si certaines explications, chose secondaire, sont discutées, le *fait du rôle pathogène de l'eau dans certains cas reste entier* : les services rendus en hygiène publique par la mise en pratique de cette doctrine le proclament bien haut.

273. — Hygiène alimentaire. *Comité consultatif d'hygiène de France*, 1887-1894.

Depuis mon entrée au *Comité consultatif d'hygiène publique de France*, j'ai fait partie d'un grand nombre de commissions d'hygiène; j'ai rédigé une série de rapports. — Les plus nombreux visent l'*alimentation en eau potable de plusieurs villes*; d'autres ont trait *aux procédés de stérilisation des boissons*; d'autres traitent *de l'entrée des viandes en France, de leur inspection, de l'approvisionne-*

ment de Paris. — Les conclusions de ces rapports ont toujours été adoptées : *je ne puis évidemment analyser* **tous ces Rapports**, *ni même les indiquer tous ici.*

Au cours de ces travaux, j'ai rédigé différents mémoires sur l'*alimentation*, en collaboration avec *M. le professeur Brouardel*, avec *M. le professeur Chauveau*, etc. (*Recueil des actes du Comité consultatif d'hygiène publique de France*, 1887-1894.)

Dans ces mémoires, la question de *la contagion de la tuberculose par les aliments est longuement traitée.* — J'incline à penser, en m'appuyant tant sur des recherches personnelles que sur celles de divers auteurs, que les *muscles, le filet par exemple, sont rarement dangereux*, à moins qu'il ne s'agisse de localisations spéciales dans ce tissu musculaire. — *Lorsque la bacillose est cantonnée dans le poumon, ce tissu musculaire est généralement incapable de contaminer.*

Ces travaux d'hygiène, pour la plupart, ont donc contribué *à introduire des notions, qui, peu connues, discutées, à l'époque de ces travaux, sont aujourd'hui assez universellement admises.*

273 *bis.* — Hygiène internationale.

Au moment de l'Exposition, j'ai été délégué par le Ministère des affaires étrangères pour traiter, avec les envoyés américains, au point de vue sanitaire, la question des porcs de Chicago, *c'est-à-dire la question de la trichinose.*

RÉSUMÉ. — Ces recherches appartiennent *les unes à l'hygiène expérimentale pure, les autres à l'hygiène internationale appliquée, les autres enfin à l'hygiène urbaine ou privée*, etc.; elles visent, dans leur ensemble, les modes de propagation des maladies, comme aussi les moyens de défense.

CHAPITRE XVII

ÉTUDES CRITIQUES[1]

L'utilité de la critique scientifique à notre époque de grande et souvent hâtive production est relativement considérable. — Pour une part, cette utilité provient de ce que l'apparition des doctrines nouvelles entraîne forcément des exagérations. — On croit que ces doctrines sont capables de tout expliquer ; on a une tendance à faire table rase des notions anciennes. — *Il convient de démêler le vrai du faux, les faits positifs des hypothèses* ; il convient de mettre chaque chose à sa place.

Je me suis employé de mon mieux, dans la mesure de mes forces, à accomplir cette tâche. — *J'ai cherché à montrer comment les découvertes du jour se concilient avec les idées de la vieille médecine.* — J'ai indiqué dans quel sens les recherches, à mon avis, doivent être poursuivies. — Je me suis également efforcé de faire connaître *les auto-intoxications*, *les sécrétions internes*, etc.

C'est sur cette question, comme sur celles de l'infection, c'est plus spécialement sur les données principales de la **pathologie générale**, de la pathogénie des symptômes, des lésions, de l'immunité, qu'ont porté une série d'articles publiés dans la *Semaine médicale*, dans la *Revue générale des Sciences*, dans le *Bulletin*, dans la *Gazette hebdomadaire*, dans le *Progrès*, dans la *France médicale*, dans la *Revue d'hygiène*, dans les *Annales d'hygiène et de médecine légale*, dans le *Journal de Chimie et de Pharmacie*, dans la *Revue de médecine*, dans les *Archives de médecine*, dans les *Archives de physiologie*, dans le *Traité de médecine Charcot-Bouchard*, dans l'Ouvrage *de Pathogie générale de M. Bouchard*, ou encore dans d'autres Recueils qui vont paraître, par exemple dans la *Revue de Physique Biologique*, dans *l'Année Scientifique*, etc. — Souvent aussi, ces travaux ont été utiles, en groupant une série de notions éparses, en les rassemblant en une étude d'ensemble : c'est peut-être là la raison du succès de diffusion du tome I du *Traité de médecine Charcot-Bouchard*.

1. Il est aisé de voir que ces études critiques, comme, d'ailleurs, la plupart de celles des chapitres I, II, III, IV, V, VI, etc., ont pour objet des sujets de **Pathologie générale**.

274. — État de la doctrine microbienne. *Progrès médical*, 1885-1889, etc.

Dans une série d'études, j'ai cherché à mettre en vue ce qui m'a paru défectueux dans les méthodes, dans l'esprit du moment. — Au début, l'opposition a été parfois trop tenace. — Plus tard, au contraire, *on a accepté trop facilement les faits nouveaux*; on n'a pas tenu un *compte suffisant du polymorphisme, des variations de fonctions; on a créé trop d'espèces*. — Actuellement, on examine un épanchement, une thrombose, la bile du cholédoque; si on décèle un germe, promptement on conclut que le microbe que l'on colore est la cause de la pleurésie, de la coagulation, de l'angiocholite; on oublie que si, avec une culture pure, on n'a pas reproduit la lésion, la maladie, rien n'est démontré. — On oublie qu'il peut y avoir des inflammations, des précipitations de fibrine, sans l'intervention d'un germe quelconque. — On oublie qu'il faut être exigeant en matière de symptômes, avant de déclarer que telle affection a été reproduite; le nombre des réactions des tissus est limité.

Une fois un bacille reconnu, on déduit le pronostic, la marche du mal; on semble ignorer que, toutes choses égales d'ailleurs, un simple changement dans la virulence d'une bactérie suffit pour créer une maladie très grave ou très bénigne, etc.

Ces idées que je critiquais en 1889 se sont atténuées. — Il est certain que l'on tient compte, plus qu'on ne le faisait alors, de ces variations de l'économie ou des germes, variations si importantes pour juger de l'évolution des infections.

Il y avait donc lieu de formuler ces critiques, surtout à cette époque.

275. — Revue sur les néphrites infectieuses, sur la néphrite dothiénentérique en particulier. *Revue de médecine*, septembre 1881; avec M. Capitan.

Cet article, *le premier peut-être au point de vue de l'exposé général de cette grande question des néphrites infectieuses*, dont les professeurs Bouchard et Kannemberg ont fait connaître le mécanisme, a notablement *contribué à éclairer la manière de concevoir ces lésions, principalement leur pathogénie*.

276. — Les récents travaux sur la rage. *Arch. méd.*, janvier 1887.

Écrit au temps des luttes, au temps de l'opposition, ce mémoire met en lumière les bases expérimentales sur lesquelles s'appuie le procédé de vaccination de Pasteur.

Il contient, en outre, des expériences, *jusqu'à ce moment inédites*, expériences réalisées par M. Bouchard, au laboratoire de pathologie générale de la Faculté de Paris, sur le virus rabique observé chez le lapin. — On sait aussi la part prise par M. Lannelongue aux études de cet ordre.

277. — La pathologie générale de l'infection. — Exposé de la doctrine. *Traité de médecine* Charcot-Bouchard, 1er vol.; *Traité de Pathologie générale* de M. Bouchard, tome II[1].

Dans bon nombre d'écrits sur l'infection, je me suis efforcé, je l'ai dit, *de concilier l'ancienne et la nouvelle médecine dans la mesure du possible.* — On trouvera ces idées développées dans la première partie du Traité de médecine de MM. Charcot et Bouchard, ou dans le tome II du *Traité de pathologie générale* de M. Bouchard : j'ai été chargé de rédiger, dans ces livres, les articles concernant l'infection envisagée au point de vue général. — J'ai même dû rédiger d'autres articles, dans ces mêmes livres, sur les phénomènes vaso-moteurs, sur les congestions, les anémies locales, les œdèmes, les hémorragies, etc.

Dans ces ouvrages, j'ai dû exposer, en douze chapitres, les principales notions acquises sur l'évolution de la *doctrine des germes*; sur la *nature*, *l'origine*, *l'habitat*, les *fonctions* de *ces germes*; sur les *causes* (froid, faim, traumatisme, âge, race, sexe, surmenage, mode de contagion, hérédité, etc...) qui leur viennent en aide; sur l'*étendue du champ de l'infection*; sur l' *avenir du rôle des sporozoaires* ou *psorospermies*; sur les *symptômes cardinaux des pyrexies* (fièvre, albuminurie, diarrhée, hémorragies, dyspnée, délire, coma, convulsions, paralysies, ictère, éruptions, angines, embolies, gangrènes); sur *leurs lésions primordiales* (inflammation, congestion, œdème, suppuration; dégénérescences cireuse, amyloïde, graisseuse, scléreuse, pigmentaire, granuleuse, hyaline, colloïde; néphrites, entérites, hépatites, splénites; altérations du cœur, des vaisseaux, des séreuses, du sang, du tissu conjonctif, du système

1. J'ai écrit ces articles comme membre des Comités de Rédaction de ces Traités.

nerveux, de la peau, des muscles, des cellules fixes ou mobiles, etc.). — Là, j'ai dû également développer les données concernant la *pathogénie de ces symptômes*, de *ces lésions*, les *conditions qui régentent le pronostic*, la *marche*, la *durée*, les *terminaisons*, les *crises*, les *rechutes*, les *récidives*, les mécanismes *de la mort* (qualité, qnantité du virus; action de la lumière, de l'électricité, de la chaleur, de la pression, de l'ozone, de la sécheresse, de l'humidité, de l'hygrométrie, des vents, de l'oxygène; rôle de la porte d'entrée, du terrain, des diathèses, des tempéraments, des réceptivités, des états morbides des organes, tissus ou systèmes, des intoxications, des maladies qui précèdent ou accompagnent les infections; processus toxiques, réflexes, etc., etc.). — Là, j'ai dû faire connaître *la part qui revient aux associations microbiennes*, *aux toxines*, considérées au point de vue chimique comme au point de vue physiologique; j'ai dû m'étendre sur *l'immunité*, sur ses facteurs intimes, sur les *vaccins*, sur la *thérapeutique infectieuse*, etc. — Partout, on voit poindre le souci d'établir et la part du terrain, de l'économie et celle des bactéries.

278. — **L'œuvre de Toussaint.** *Revue générale des Sciences*, nov. 1890.

Dans cet article, *la critique de l'origine des vaccins met en lumière la nouveauté, l'originalité des vues émises par Toussaint*, véritable précurseur.

279. — **La lymphe de Koch.** (Affirmation, avec preuves expérimentales, de l'origine bactérienne du produit, à un moment où on ignorait sa nature.) *Bulletin médical*, 1890.

Au lendemain de la communication de Koch, alors que l'auteur *gardait le secret le plus absolu sur la nature de son produit*, j'ai le *premier indiqué que ce produit devait être une sécrétion bactérienne*, et cela à l'encontre de l'opinion de bon nombre d'auteurs.

Je me suis appuyé, pour soutenir cette idée, *sur les qualités vaso-dilatatrices, congestives* de ce liquide, sur ses *attributs pyrétogènes*, *sur les symptômes morbides qu'il fait naître*. — Les toxines pyocyaniques jouissent, je le savais de par l'expérience, de ces propriétés; elles déterminent des accidents de réaction analogues à ceux que cette lymphe était réputée produire seule (voir *Acad. Sc.*, déc. 1893) : c'est là ce qui m'a guidé. — *L'avenir a pleinement justifié ces vues.*

280, 281. — La nature des sécrétions microbiennes, *Rev. gén. des Sc.*, 15 mars 1891. — **Revue sur les sécrétions microbiennes. — Diversité de leur composition, de leurs propriétés. — Substances pyrétogènes d'origine cellulaire.** *Journal de chimie et de pharmacie*, 1888-1896.

J'ai rédigé ces revues à titre de rédacteur du *Journal de chimie et de pharmacie*, 1889-1894, ou encore comme collaborateur de la *Revue générale des Sciences.*

J'ai soutenu qu'un *même microbe fabrique plusieurs substances* douées d'actions diverses sur l'animal. — J'ai démontré la réalité de cette manière de voir émise par M. Bouchard.

J'ai soutenu également que, si ces substances possèdent des attributs physiologiques multiples, elles sont *aussi multiples au point de vue chimique.*

J'ai fait voir que les *éléments pyrétogènes dérivent soit de nos cellules nerveuses, soit des cellules microbiennes.* — La fièvre de la goutte, de l'hystérie, des infections le démontre.

Ces conceptions, appuyées sur l'expérimentation, alors très discutées, sont aujourd'hui adoptées.

282. — Rôle du foie vis-à-vis des poisons. *Bulletin médical*, 17 avril 1887.

Le rôle protecteur du foie a été découvert par Heger, par Schiff, puis étudié par Jacques, Lautenbach, Roger, etc.

J'ai développé, expliqué cette fonction. — J'ai le *premier prouvé qu'elle existe, à un moment donné, chez le fœtus.* — J'ai établi qu'elle s'exerce vis-à-vis des sécrétions microbiennes. (Voir *Tr. Path. gén.* de M. Bouchard, tome II, ch. IV, IX, XII.)

283. — Poisons de l'urine. Collection Léauté. Paris, 1892.

L'existence des poisons de l'urine, leurs propriétés, leur nature, leur multiplicité, leur origine, leurs destinées, les procédés capables de les atténuer : telles sont les principales questions traitées dans ce livre, qui, avec les deux volumes,

Poisons du tube digestif, Poisons des tissus, forme une œuvre d'ensemble sur les Poisons de l'organisme : on trouve là l'exposé de la doctrine des auto-intoxications.

284. — Poisons du tube digestif. Masson, Gauthier-Villars, éditeurs, Paris, 1895. Collection Léauté.

Dans ce livre qui fait suite aux poisons de l'urine, j'étudie *la nature, la formation, les variations, les actions des poisons de la bouche, de la salive, du mucus, de l'arrière-gorge, de l'estomac, de l'intestin, de la bile, des sécrétions des annexes*, etc. — Je montre le rôle soit des bactéries, soit des cellules qui engendrent ces poisons, les accidents qui en dérivent, etc.

285. — Poisons des tissus (Sécrétions Internes). — Masson, Gauthier-Villars, édit. 1897.

Ce livre complète la collection de nos travaux sur les Poisons de l'organisme. — Dans ces chapitres, j'étudie la toxicité de tous les tissus, *sang, sérum, lymphe, sérosités, os, cartilage, moelle osseuse, tissu fibreux, peau, tissu conjonctif, muscle, poumons, névraxe, rein, foie, pancréas, capsules surrénales, corps thyroïde, thymus, ovaires, testicules, etc.* — J'étudie les poisons cellulaires, la vie de la cellule; *j'arrive à montrer que ce que fait la cellule bactérienne, la cellule de l'organisme le fait, que le microbe ne peut rien sans la cellule, que la cellule peut beaucoup sans lui.* — Parallèlement à la bactériologie, un grand mouvement scientifique s'accomplit, mouvement qui comprend tous les travanx relatifs aux *sécrétions internes*, aux auto-intoxications, etc.

286. — Les défenses naturelles de l'organisme contre l'infection. — Les anti-toxines. *Sem. méd.*, 10 déc. 1892; article du *Dict. de phys* de M. Richet.

J'ai fait connaître, dans cette revue, les principaux moyens de défense, *physiques, mécaniques, anatomiques, chimiques, physiologiques, nerveux*, dont dispose l'économie : les épithéliums, les mucus, sérosités, sécrétions germicides, la toux, les réflexes, les gaz toxiques, l'oxygène pour les microbes aérobies, CO^2 pour les anaérobies, les sucs digestifs, les leucocytes, les phagocytes, les

acides gras, les écoulements de liquides, les réactions des tissus, etc. (Voir *Pathologie génér. de Bouchard*, tome II, chap. XII). — J'ai en particulier étudié la genèse des fonctions des anti-toxiques; j'ai montré que dans certains cas ces corps anti-toxiques font défaut, ou, présents, sont de peu d'importance, comme dans l'immunité pyocyanique. — J'ai, dès cette époque, indiqué le parti que l'on pourrait en tirer *dans le domaine thérapeutique. — L'heure présente justifie amplement cette manière de voir.*

Cette revue, d'autres encore contiennent une discussion poursuivie avec M. Metchnikoff sur le mécanisme de l'immunité.

Je suis loin de rejeter la phagocytose, mais j'admets aussi la doctrine humorale alors rejetée; j'établis sur des bases solides la part à réserver aux principes bactéricides ou anti-toxiques.

Nul n'ignore le succès de ces conceptions si discutées à l'époque, adoptées actuellement par des auteurs de jour en jour plus nombreux.

Je cherche aussi le lieu de formation de ces corps; j'arrive à incriminer avec les leucocytes, la zone entéro-hépatique, plus récemment la moelle osseuse (voir paragr. 178).

287. — **Évolution des idées sur la nature des toxines.** *Journ. de pharm. et chimie*, 1er et 15 janvier 1894.

Je montre que les toxines, considérées à titre d'*alcaloïdes* en premier lieu, ont été envisagées comme des *diastases* en second lieu, comme des *toxalbumines* en troisième lieu, comme des *nucléines* en quatrième lieu.

J'indique les raisons qui me portent à croire que chaque opinion contient une part de vérité, part inégale mais réelle.

288. — **Apercu général sur l'étiologie.** *Sem. méd.*, 27 mai 1893.

Dans cet article, je groupe les causes morbides en quatre catégories : les *causes physiques*; les *causes chimiques*; les *causes infectieuses*; les *causes cellulaires*, comprenant les *causes nerveuses*.

Je choisis des exemples, *surtout expérimentaux*, mettant en lumière le rôle de chacune de ces catégories de causes, catégories comprenant d'ailleurs des divisions, des subdivisions. — Je n'oublie pas les **réactions nerveuses**.

289. — Rôle des snhstances toxiques dans les phénomènes de l'organisme. *Sem. méd.*, 19 octobre 1892.

290. — Rôle des agents physiques dans lss phénomènes de l'organisme. *Sem. méd.*, 4 janvier 1893.

Dans ces deux mémoires, *je mets en évidence ce qui revient aux substances chimiques comme aux agents physiques dans les maladies locales des tissus, dans les maladies infectieuses, dans les maladies à réactions nerveuses, dans les maladies humorales.*

Un traumatisme fait une fracture, provoque une pneumonie, un accès de goutte, une paralysie hystérique, etc. — L'alcool altère le rein, favorise l'infection, trouble, ralentit la nutrition, prédispose aux manifestations délirantes, convulsives, à la paralysie générale.

J'invoque constamment l'observation ou l'expérimentation pour étayer les différentes propositions que j'avance, pour prouver que des facteurs de même ordre se retrouvent dans les diverses catégories d'affections.

291. — La concurrence vitale en bactériologie. (La vie d'un microbe pathogène; produits ordinaires; produits spéciaux.) *Sem. méd.*, 2 mars 1892.

Je montre qu'en dehors des toxines, le microbe fabrique des composés ammoniacaux, émet de l'acide carbonique, se nourrit aux dépens de notre azote, de notre oxygène; cette manière de vivre fait intervenir la *concurrence vitale.*

Quand les bactéries empruntent au monde extérieur cet azote, cet oxygène, etc., nécessaires à leur existence, la chose importe médiocrement. — *Il en est tout autrement, lorsque ces principes dérivent de nos tissus.*

292. — Variations hactérisnnes. — *Sem. méd.*, 17 juillet 1885; *Gaz. hebd.*, 27 février 1892.

Forme, sécrétions, nutrition, virulence, tout varie : *je le prouve expérimentalement.* — J'explique par là les modalités si nombreuses d'une même maladie.

D'autre part, *je mets en garde contre la tendance à multiplier par trop les espèces*, en raison de ces aspects multiples d'un unique agent.

293. — Fonctions cellulaires. — Fonctions bactériennes (analogies). **— L'organisme.** *Sem. méd.*, 11 juin 1892.

Je fais voir que les sécrétions de nos cellules, comparées à celles qui découlent des fonctions des cellules bactériennes, offrent les plus grandes analogies.

Injectez des urines ou observez un urémique : avec les déchets des tissus vous déterminez des convulsions, du coma, de l'entérite, de l'œdème, de la congestion pulmonaire, de la dyspnée, etc.

Injectez des toxines, en particulier des toxines pyocyaniques : vous provoquez de l'accélération respiratoire, un flux intestinal excessif, des perturbations de l'axe cérébro-spinal, etc.

J'en conclus qu'en présence de troubles symptomatiques donnés, il faut voir si notre cellule n'est pas en cause, avant d'accuser les bactéries.

294. — Le microbe. — La cellule. — Propriétés communes. *Sem. méd.*, 10 fév. 1892.

Les analogies qui existent entre les actions des sécrétions des agents pathogènes et les effets produits par celles de nos organes *se retrouvent, quand on considère la nutrition* : je l'ai établi.

A n'envisager que l'azote, ces deux cellules, celle de l'économie comme la cellule bactérienne, en font surtout de l'urée ou des composés ammoniacaux qui correspondent à cette urée. — Pour ces deux cellules, la fraction de cet azote fixée sur les principes spécifiques est des plus minimes.

D'autre part, ces deux cellules engendrent, l'une et l'autre, des pigments, des acides, des alcaloïdes, des diastases, etc. — Ces pigments perdent une bonne partie de leurs attributs nocifs, quand on les décolore, aussi bien la bile, par exemple, que les produits pyocyaniques. (*Voir Congrès Besançon; Associat. franç.*, 1893.)

295. — Pathologie animale et pathologie végétale. *Rev. Viticult.*, oct. 1895.

Dans cet article je montre, *avec observations et expériences à l'appui*, que, *dans les deux pathologies*, on retrouve les mêmes *notions étiologiques*, une *physio-*

logie pathologique, des lésions, une *thérapeutique*, qui ont de grandes analogies. — On retrouve, dans les deux, les notions du parasite, du terrain, des maladies chimiques, de l'influence des aliments, des agents atmosphériques, des espèces, etc., etc. — J'arrive à la conclusion suivante : *nécessité d'associer la pathologie végétale aux recherches de pathologie expérimentale et comparée*, d'autant plus que certains *phénomènes sont moins complexes*, chez la plante, *en raison de l'absence des réactions nerveuses* : on étudie chez elle *plus aisément telles modifications chimiques, telles* **dystrophies locales**.

296. — Cellule animale. — Cellule bactérienne. *Revue des Sc.*, 15 janv. 1893.

J'ai prouvé, dans cette étude, qu'au point de vue *de la forme, du noyau, des protoplasmas, des réactifs, des aliments, du genre de vie, de la reproduction, de la mobilité, des qualités chimiques ou physiologiques des sécrétions, des symptômes, des lésions qui font naître ces sécrétions, etc., ces deux cellules offrent les plus nettes ressemblances.* (Voir aussi Poisons des tissus.) — Ces considérations théoriques conduisent, en pratique, à ne pas accuser exclusivement l'une de ces cellules, la cellule bactérienne, suivant une tendance accentuée, lorsqu'on observe des phénomènes morbides. — Ces considérations conduisent, au point de vue de la doctrine générale, à cette notion, à savoir que tout repose sur la cellule, qu'infectieuse ou non, diathésique ou réactionnelle, *la pathologie*, suivant la grande conception de Virchow, *est avant tout cellulaire.*

297. — Agents atmosphériques et microbes. — Le génie épidémique autrefois et aujourd'hui. *Sem. méd.*, 13 septembre 1883.

L'influence des agents atmosphériques et sur la cellule organique et sur la cellule microbienne, en modifiant les conditions des deux êtres aux prises dans la maladie, modifie par ce fait les caractères de cette maladie.

298. — Bactériologie et thérapeutique. *Sem. méd.*, août 1894.

On a souvent reproché à la microbiologie, surtout au point de vue *médical, la*

chirurgie, l'obstétrique étant quelque peu mises à part, de n'amener aucun progrès thérapeutique : je réponds à ces reproches.

Sans parler des vaccinations, de la prophylaxie, qui donnent des résultats merveilleux, *j'invoque la sérothérapie; j'invoque l'emploi des toxines comme agents d'hémostase.*

Je montre que la *tuberculine* ou la *malléine*, en *permettant un diagnostic rapide, conduisent à un traitement plus énergique.* — Je rappelle la *bactério-thérapie* qui, en regard des exagérations, compte quelques essais heureux.

Je fais comprendre que *la connaissance du mécanisme des troubles morbides, des conditions d'évolution, d'atténuation des germes, des conditions d'élimination, de destruction des poisons microbiens*, que toutes ces données amènent le médecin à *attaquer avec plus de logique un mal* dont le mécanisme ne lui échappe plus.

Il n'est pas jusqu'aux notions relatives à l'importance du terrain qui n'aient leur retentissement sur ces procédés de curation.

Telles sont les principales idées developpées dans ce mémoire avec preuves à l'appui. (*Voir aussi Traité de Médecine Charcot-Bouchard*, vol. I, ch. XII.)

299; 300. — Les fonctions anti-toxiques. — Les défenses de l'organisme. *Sem. méd.*, 6 avril 1895. (Défenses anti-toxiques. Humeurs et organes anti-toxiques). *Rev. génér. des Sc.*, 30 avril 1896.

Les qualités bactéricides ou anti-toxiques des humeurs, les activités phagocytaires, constituent les grandes protections de l'économie; la *vaccination*, plus encore *la nature*, les lui confèrent. — Il en existe d'autres; je les place en lumière.

Les *épithéliums* forment des *barrières mécaniques*; *les acides* du tube digestif, acides cependant moins actifs qu'on ne le suppose, *le manque d'oxygène* dans l'intérieur de l'intestin, *les gaz* de cet intestin, *les corps aromatiques* de cette cavité alimentaire, *les produits solubles des fermentations figurées* de ce conduit, *la bile*, *les sucs glandulaires*, *la concurrence vitale*, *la salive* elle-même qui, sans tuer les germes, ne facilite cependant pas leur pullulation, *l'oxygène*, *l'acide carbonique* des voies respiratoires, *les réactions des organes génito-urinaires*, *l'acidité des muscles*, *les mouvements du sang*, *la pression vasculaire*, *les attributs microbicides des mucus*, *des sérosités*, *un certain degré d'accoutumance* aux

toxines, un état anti-toxique naturel, ou acquis, ou transmis, etc., etc. : tels sont les principaux agents qui font que les parasites infectieux, placés à la surface des muqueuses, sont le plus souvent peu virulents ; telles sont les raisons qui, pour une part, font que ces parasites n'évoluent pas, lorsqu'ils pénètrent dans nos milieux fermés.

301. — Les anti-toxines et l'immunité. *Sem. méd.*, 25 fév. 1893.

302. — L'œuvre des Congrès de médecine. *Revue des Sc.*, nov. 1894.

J'ai montré, dans cette étude critique, les inutilités, les inconvénients, *mais aussi les avantages des Congrès* ; je fais un parallèle entre leurs défauts et ces avantages, parallèle qui est en faveur des avantages, au moins au point de vue théorique.

303. — Les toxines. — Mécanisme de leur action. *Rev. gén. Sc.* 15 janvier 1895.

304. — La pathologie générale du rein. *Sem. méd.*, 6 déc. 1895. Leçon d'ouverture des conférences faites sur la pathologie de l'appareil urinaire.

Dans une série de leçons, *j'ai exposé la pathologie générale du rein.* — J'ai montré, par l'embryogénie, l'histologie, la physiologie, etc., que le rein comprend *un filtre*, le glomérule, *une partie glandulaire*, les tubuli, *des canaux sécréteurs*, les tubes droits, etc.

305. — Atténuations. *Dict. physiol.* du prof. Richet. Voir aussi *Sem. méd.*, 17 juillet 1895.

Dans cet article, je passe en revue tous les degrés de l'atténuation, tous les agents *physiques*, *chimiques* aptes à les réaliser. — Ces études me conduisent à celle des **variations bactériennes**, à celle des *maladies atténuées*, des *vaccins* surtout figurés, etc., à celle de la *notion d'espèce*, à celle des *transformations cellulaires*, etc.

306. — Influence des maladies du foie sur la pathologie du rein et les modifications de l'urine (actions réciproques). *Sem. méd.*, 14 fév. 1894.

Par la teneur des urines en urée, en sucre, en peptone, en ammoniaque, en principes sulfurés, en éléments biliaires, on peut arriver à soupçonner l'état du foie. — *Les néphrites biliaires, à glycogène, auto-toxiques*, comme *les hépatites par défaut d'épuration*, sont les conséquences de ces influences réciproques.

307. — L'enseignement de la clinique. *Sem. méd.*, 16 nov. 1895.

J'associe aux méthodes *anciennes* les données du *laboratoire*.

308. — Le juste milieu. *Anjou médical*, 1896.

Dans cet article, je montre que *la cellule bactérienne*, pour importante qu'elle soit, *n'est pas tout*; elle *ne peut rien*, le plus souvent *sans la cellule* de l'organisme; d'autre part, la *cellule* de l'organisme agit *sans le concours des bactéries*. — L'histoire des *auto-intoxications*, des *sécrétions internes*, *des réactions nerveuses*, etc., est bien faite pour nous ramener à l'étude de l'*anatomie*, de la *physiologie*, de la *chimie de la cellule*.

309. — La Cellule Bactérienne. — Actions et Réactions. Voir l'*Année scientifique* 1896; voir aussi *Revue de Physique Biologique*.

Dans le premier de ces Ouvrages en cours de publication, sous la direction du professeur Delage, de la Sorbonne, je suis chargé de l'étude des *réactions de la cellule en présence des produits bactériens*.

Dans le second, que dirige M. Weiss, je dois faire connaître les *actions des agents physiques*, pression, lumière, etc., *sur la cellule microbienne*.

RÉSUMÉ.

En définitive, en dehors de quelques sujets spéciaux, j'ai consacré une série d'articles à faire connaître les résultats acquis, à ajouter des faits nouveaux en matière de *pathologie générale*, de pathologie *expérimentale*, de pathologie

comparée, de pathologie spéciale, en matière de tératologie, d'*auto-intoxications*, d'intoxications, d'hygiène, en matière de *physiologie normale*, *pathologique*, en matière de *chimie physiologique*, *pathologique*, *biologique*, en matière d'*infection*, etc.

Je me suis particulièrement appliqué à révéler *la nature de la cellule bactérienne, ses variations de forme, de fonctions, ses modes de nutrition, ses sécrétions, les propriétés de ses sécrétions, les causes capables de favoriser son action, les conditions propres à l'empêcher, le mécanisme de l'immunité, les agents protecteurs de l'organisme, la pathogénie de la maladie infectieuse, de ses symptômes, de ses lésions, de ses terminaisons* : dans la mesure de mes forces, j'ai mis les virus, les divers procédés d'étude *au service de la médecine expérimentale*, cherchant aussi à pousser les élèves du laboratoire dans cette voie, les engageant à joindre à leurs affirmations, autant que la chose est possible, les preuves matérielles, leur conseillant de les soumettre au contrôle des Sociétés à libre discussion.

Je me suis également efforcé de mettre en parallèle, au point de vue des formes, de la vie, de l'évolution, de la structure, du fonctionnement, *la cellule bactérienne et la cellule de l'organisme*.

Je me suis, en outre, attaché à adapter *les notions récentes aux conceptions anciennes*, à montrer que ces notions récentes contiennent des explications plutôt que des contradictions, *à réclamer la part de la pathologie cellulaire*, à placer, à côté de la Bactériologie, les États diathésiques, les Réactions nerveuses, les Sécrétions internes, les Auto-intoxications.

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE I

Microbiologie générale. — Formes. — Fonctions. — Variations d'une cellule.

CHAPITRE II

Bactériologie générale

Étiologie de l'infection. — Pathogénie des causes.

Pathologie expérimentale ayant pour but d'établir la genèse des conditions, des modifications, aptes à rendre l'économie favorable au développement des bactéries.

CHAPITRE III

Physiologie pathologique de l'infection.
Mise en évidence du rôle morbifique des produits solubles microbiens.
Reproduction expérimentale des principaux symptômes. — Mécanisme de la production de ces symptômes.

CHAPITRE IV

Bactériologie générale. — Anatomie pathologique générale expérimentale de l'infection.

CHAPITRE V

Bactériologie générale. — Immunité. — Immunité expérimentale. Les vaccins solubles.

CHAPITRE VI

Pathologie infectieuse spéciale basée sur l'expérimentation

CHAPITRE VII

Études de pathologie interne basées sur l'observation ou l'expérimentation.

CHAPITRE VIII

Pathologie expérimentale. — Sujets divers.

CHAPITRE IX

Pathologie comparée[1]. — Pathologie animale. — Pathologie végétale.

CHAPITRE X

Tératologie. — Observation et expérimentation.

CHAPITRE XI

Essai de thérapeutique. — Thérapeutique expérimentale.

1. Dans les autres chapitres, de nombreux sujets, en dehors de ceux des chap. VIII et IX, appartiennent à la pathologie expérimentale ou comparée; ces divisions, pourtant nécessaires, sont toujours imparfaites.

CHAPITRE XII

Physiologie normale. — Physiologie pathologique.

CHAPITRE XIII

Chimie. — Chimie physiologique. — Chimie pathologique.

CHAPITRE XIV

Auto-intoxications. — Expérimentation.

CHAPITRE XV

Intoxications. — Toxicologie. — Applications à la pathologie expérimentale.

CHAPITRE XVI

Hygiène. — Hygiène expérimentale.

CHAPITRE XVII

Études critiques.

34491. — Imprimerie Lahure, 9, rue de Fleurus, à Paris.